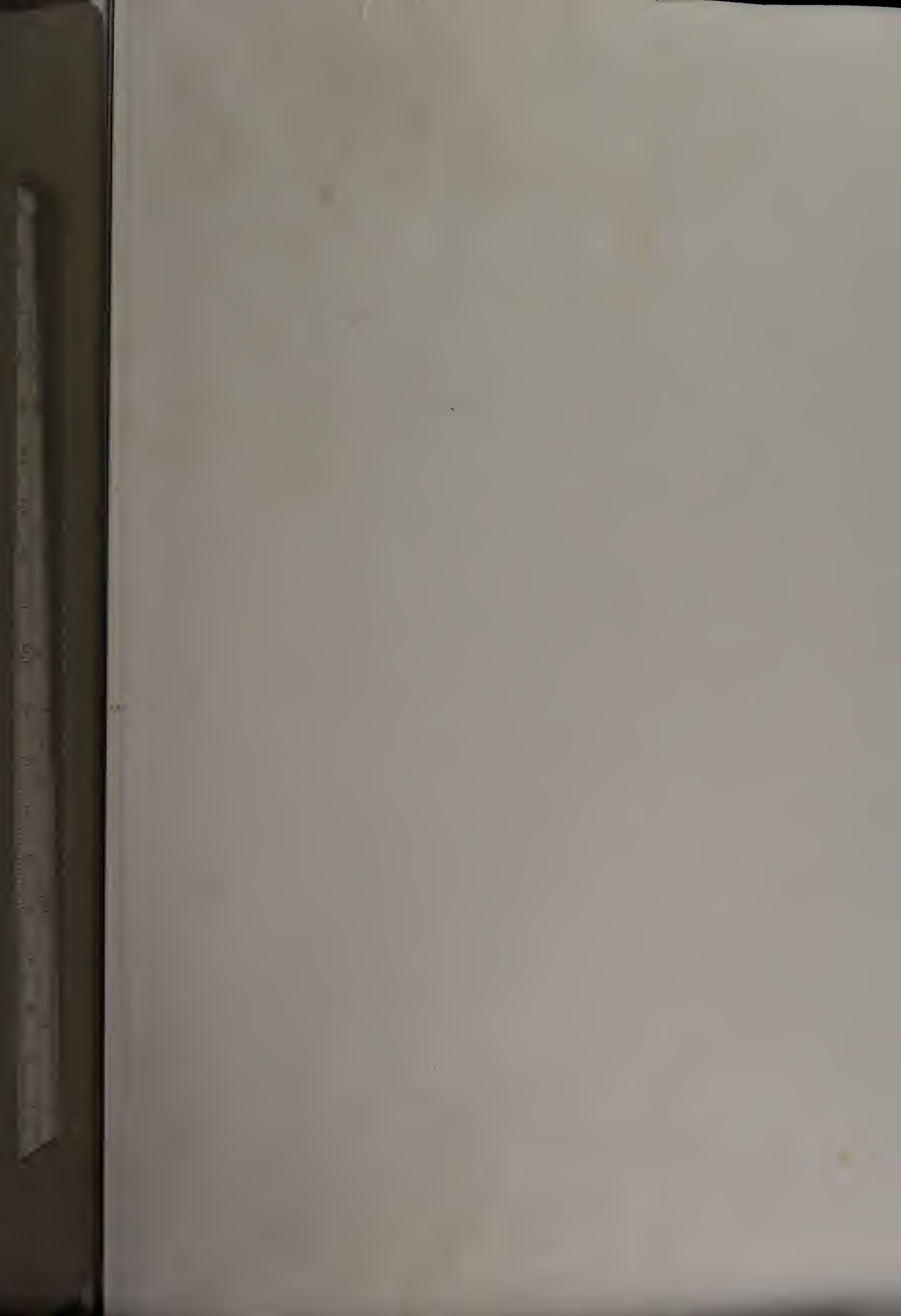
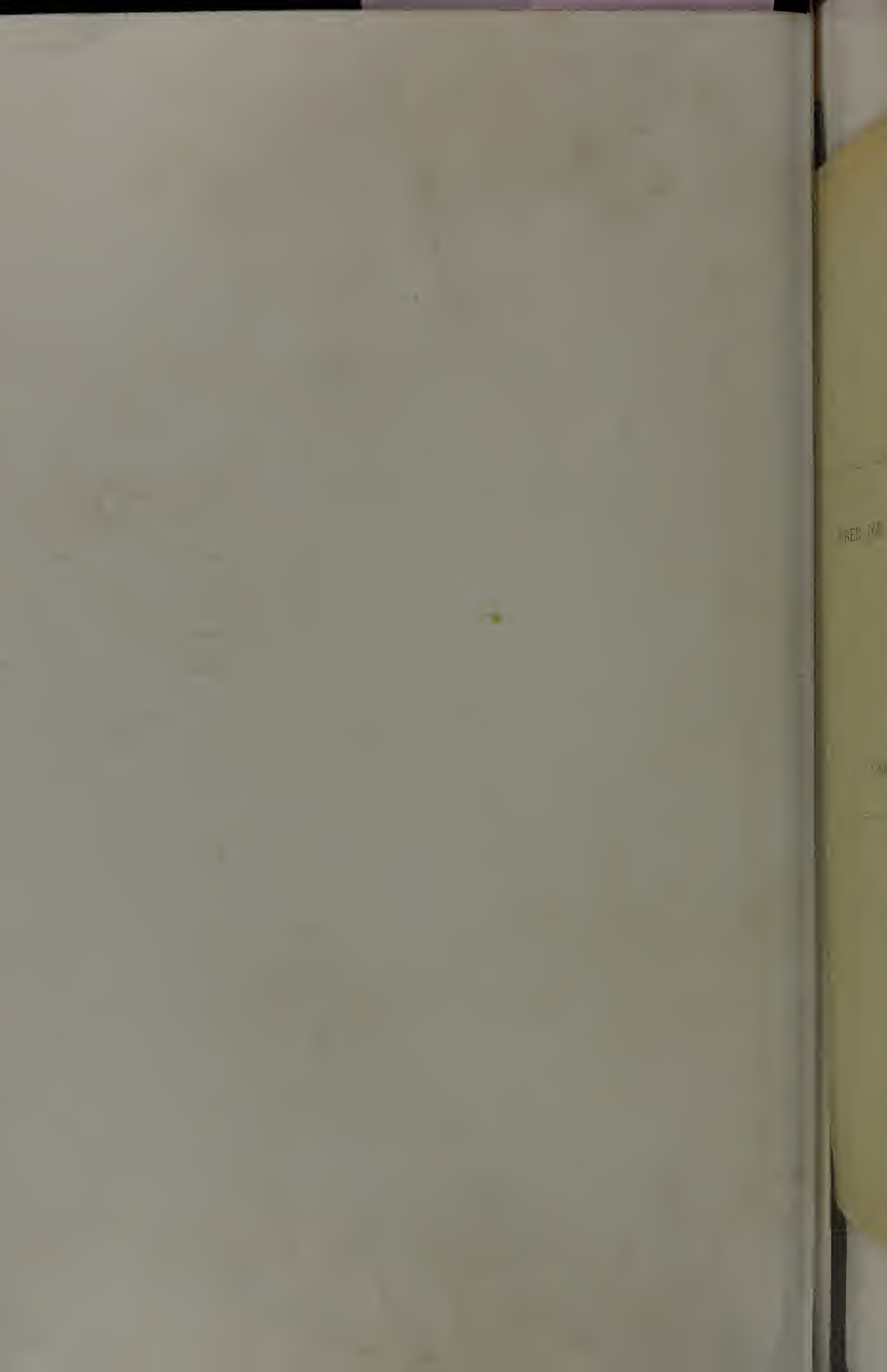




With the author's compliments

5.

ÜBER DIE ENTWICKELUNG DER FETTIGEN DEGENERATION

VON

JOHANNES FIBIGER

KOPENHAGEN

SONDERABDRUCK AUS
NORDISKT MEDICINSKT ARKIV 1901
AFD. II, HÄFT. 4, N:R 19.



NORD. MED. ARKIV, 1901. Afd. II (Inre medicin). Häft. 4. N:r 19.

Über die Entwickelung der fettigen Degeneration.

Auszug dreier Probevorlesungen (»Ueber Fettdegeneration»), die an der Universität Kopenhagen bei der Konkurrenz über die Professur der pathologischen Anatomie (Nov.—Dez. 1900) gehalten sind.

Von

JOHANNES FIBIGER.

Die Entwickelung derjenigen pathologischen Veränderung, welche fettige Degeneration genannt wird, ist stets von fast allen pathologischen Anatomen auf dieselbe Weise, wie sie ursprünglich von VIRCHOW erklärt wurde, gedeutet worden. Der Auffassung VIRCHOW's gemäss unterscheidet man bekanntlich zwei Grundtypen pathologischer Fettablagerung: *die Fettinfiltration*, bei welcher der Fettgehalt der Gewebe dadurch vermehrt wird, dass die Zellen Fett aufnehmen, welches denselben durch das Blut zugeführt wird, und *die fettige Degeneration*, bei welcher die Fettanhäufung dadurch zu Stande kommt, dass das Protoplasma der Zellen und besonders die albuminösen Bestandteile derselben in Fett umgebildet werden.

Wenn man auch schon in früher Zeit die Schwierigkeiten einer konsequenten Durchführung dieser Einteilung wahrgenommen hat, ist dieselbe doch fast unbestritten in der Pathologie stehend geblieben, und VIRCHOW's Erklärung der Entstehung der Degeneration galt allgemein als angenommen. Erst in neuester Zeit sind für eine andere Auffassung gewichtige Stimmen laut geworden. So ist behauptet worden, dass die Fettanhäufung auch bei der sogenannten fettigen Degeneration in wesentlichem Grade

durch eine Ablagerung des Fettes aus dem Blute in den Zellen zu Stande kommt, und dass keine Umbildung der albuminösen Zellenbestandteile in Fett geschieht, wie allgemein angenommen wird, mit anderen Worten dass diejenigen Zustände, die wir herkömmlich fettige Degenerationen nennen, sich mit grösserem Recht als Fettinfiltrationen auffassen lassen. Die Richtigkeit dieser Anschauung, die wir in erster Linie ROSENFELD verdanken, ist jedoch nicht dargethan, und es wird natürlich für mich eine wesentliche Aufgabe sein, den Wert der Lehre ROSENFELD's zu beurteilen, wenn ich es versuchen werde die Entstehung der fettigen Degeneration zu beleuchten.

Der Inhalt des Nachstehenden lässt sich naturgemäss in folgende Abschnitte einteilen:

1) *Histologische Untersuchungen über die Entwickelung der fettigen Degeneration.*

2) *Fettbildung und Fettablagerung unter physiologischen Verhältnissen. Experimentelle Untersuchungen über die fettige Degeneration.*

3) *Gesammeltes Resultat. Der Mechanismus der fettigen Degeneration.*

4) *Schluss. Bedeutung der fettigen Degeneration für das Leben des Organismus.*

Histologische Untersuchungen über die Entwickelung der fettigen Degeneration.

Wir wollen zuerst untersuchen, ob durch die Betrachtung der histologischen Erscheinungen, welche bei der fettigen Degeneration beobachtet werden, Anhaltspunkte für die Erklärung der Entstehung dieser Veränderung zu gewinnen sind. Die histologische Unterscheidungsmerkmale VIRCHOW's zwischen Fettinfiltration und fettiger Degeneration waren wesentlich folgende. Während man bei der ersteren dieser Veränderungen eine Ablagerung weniger, grosser, zusammenfliessender Fettropfen nachweisen konnte, welche das Zellprotoplasma nur bei Seite drängte, dasselbe aber übrigens unbeteiligt liess, fand man bei der fettigen Degeneration eine zunehmende Anhäufung kleiner feiner Fetttröpfchen, die nicht konfluirten. Das Protoplasma verlor immer mehr die normale Struktur und zerfiel nach und nach in eine detritusähnliche, fetthaltige Masse. Auch der Kern und

die Zellmembranen gingen zu Grunde, und die Existenz der Zelle war somit schliesslich aufgehoben. Diesen Veränderungen ging oft, aber nicht immer, die sogenannte trübe Schwellung voraus, die albuminöse Metamorphose.

VIRCHOW betrachtete es als unzweifelhaft, dass man durch direkte Betrachtung der degenerirten Zellen beobachten konnte, dass das Protoplasma einfach in Fett verwandelt wurde, und diese Anschauung ist bis in de letzten Jahre von fast allen pathologischen Anatomen angenommen worden.

Es muss jedoch als zweifelhaft angesehen werden, ob die erwähnten Erscheinungen auf diese Weise zu erklären sind. Es liegen noch keine systematisch durchgeführten Untersuchungen über die bedeutenden pathologischen Veränderungen vor, welche während der fettigen Degeneration in den Zellen auftreten können, und es ist nicht erwiesen, ob bei der fettigen Degeneration konstant ein gleichartiger Typus der Veränderungen vorkommt, was jedoch kaum der Fall ist. Es scheint vorläufig, dass wir hier ein buntes Gewirr derselben oder ganz ähnlicher Erscheinungen antreffen, wie wir sie so häufig bei anderen Degenerationen beobachten. Das Protoplasma wird körnig, die elementären Granula werden mit Rücksicht auf Lage, Form und Färbbarkeit verändert oder schwinden, es treten unregelmässige Höhlenbildungen im Protoplasma auf, die Kromatinsubstanz der Kerne nimmt ab, es treten Karyorrhexis oder pyknotische Erscheinungen und nicht selten vollständige Karyolyse ein. Wenn die Prozesse am weitesten fortgeschritten sind, endigen sie mit vollständigem Zerfall der Zelle. Gleichzeitig wird immer mehr Fett in den Zellen angehäuft, und schliesslich sieht man nur zahlreiche freie Fettropfen und formlose Reste von Protoplasma und Kern.

Wenn es also auch unzweifelhaft ist, dass wir in vielen Fällen von fettiger Degeneration nachweisen können, dass bei dem zunehmenden Zerfall der Zellen eine wachsende Anhäufung von Fett in denselben stattfindet, ist man jedoch nicht berechtigt ohne weiteres anzunehmen, dass die Fettanhäufung auf Kosten des zerfallenden Protoplasma stattgefunden hat Es brauchen ja die Fettropfen nicht von diesem gebildet zu werden. Wie u. A. von LUBARSCH hervorgehoben worden ist, steht ja der Annahme nichts im Wege, dass die Fettanhäufung den anderen pathologischen Erscheinungen beigeordnet und von denselben vollständig unabhängig ist; oder aber man könnte vermuten,

dass vielleicht eine gegenseitige Wechselwirkung vorliege, so dass der eine Prozess die Entwickelung des anderen begünstige, wie von ROSENFELD vermutet worden ist.

Die Berechtigung einer solchen Auffassung wird auffälliger, wenn wir einen derjenigen Vorgänge betrachten, welche von VIRCHOW sowie von zahlreichen späteren Untersuchern als *physiologische fettige Degenerationen* aufgefasst worden sind. Es ist seit lange als erwiesen angesehen worden, dass man während der Sekretion in den Milch- und Talgdrüsen mikroskopisch eine direkte Umbildung des Zellenprotoplasma in Fett nachweisen konnte. Dass während der Thätigkeit der Milchdrüsen Zellenmaterial zu Grunde geht und gleichzeitig Fett secernirt wird, ist ausser Zweifel. Allein dass der Untergang der albuminösen Zellenbestandteile mit einer Verwandlung derselben in Fett nicht gleichbedeutend zu sein braucht, ist hier eine sehr naheliegende Annahme, denn die Destruktion des Zellenprotoplasma könnte ja auch bedeuten, dass dasselbe in Kasein umgebildet wurde, welches wie auch Laktose während der Sekretion der Drüse neugebildet werden muss, da diese Stoffe sich im Blute nicht präformirt finden. Die Fettanhäufung könnte dann ein koordinirter Vorgang sein, der nicht auf Kosten des Protoplasma stattfände. ALTMANN hat es bekanntlich wahrscheinlich gemacht, dass die scheinbare Umwandlung der elementären Granula in Fett in der That nicht als eine Umbildung im eigentlichen Sinne des Wortes angesehen werden kann, sondern eher in der Weise aufzufassen ist, dass die elementaren Granula die Bestandteile des Fettes assimiliren und durch eine Synthese derselben mit Fett »geladen» werden. Sowohl in den Talg- als auch in den Milchdrüsen hat ALTMANN dies beobachtet, und STEINHAUS, der in neuerer Zeit die Milchsekretion einem eingehenden histologischen Studium unterworfen hat, ist gleichfalls zu der Anschauung geneigt, dass das Fett im Protoplasma der Drüsenzellen auf diese Weise entstanden sein könnte. Dies scheint dafür zu sprechen, dass die Fettbildung nicht auf Kosten des Protoplasma vor sich geht, und, wie unten erwähnt werden soll, liegen noch Stoffwechseluntersuchungen vor, welche darauf hindeuten, dass eine solche Umbildung nicht stattfindet.

Es muss somit hervorgehoben werden, dass wir durch die histologische Untersuchung von fettig degenerirten und zerfallenden Zellen keinen Beweis dafür erbringen können, dass

der Zerfall und die Auflösung des Protoplasma als eine Umbildung in Fett aufzufassen sei.

Ein solcher Zerfall ist jedoch bei weitem keine konstante Erscheinung, meist ist die Destruktion weniger ausgesprochen, und in einer sehr grossen Anzahl von Fällen sind das Protoplasma und der Kern überhaupt gar nicht beeinflusst. Es finden sich dann Fettropfen in den Zellen, sonst aber keine Veränderungen irgend welcher Art. In solchen Fällen ist die histologische Untersuchung natürlich völlig ausser Stande irgend welchen Beweis dafür zu geben, dass die Fettanhäufung durch eine Umbildung des Protoplasma geschehen ist. Das mikroskopische Bild zeigt oft gar keine Abweichung von dem Bilde, das wir bei denjenigen Zuständen beobachten, die als Infiltrationen aufgefasst werden, wie ich unten ausführlich erwähnen werde.

Dass sich dies so verhält, wird in schlagender Weise durch die Thatsache illustrirt, dass nicht nur der makroskopischen sondern auch der histologischen Differentialdiagnose zwischen Fettinfiltration und Degeneration oft bedeutende Schwierigkeiten entgegentreten. Dies gilt natürlich in erster Linie von der zuletzt erwähnten grossen Gruppe von Fällen, in denen in den Zellen nur Fettablagerung, übrigens aber keine Veränderung oder Zerfall des Protoplasma nachzuweisen ist. In solchen Zellen sind ja die Fettropfen die einzige pathologische Erscheinung.

Bekanntlich hob VIRCHOW hervor, dass das Fett bei der fettigen Degeneration in kleinen, zerstreuten, bei der Infiltration in einzelnen, grossen Fettropfen auftrat, allein diesem Kriterium kann keine Bedeutung mehr beigelegt werden. Es ist durch zahlreiche Untersuchungen erwiesen, dass die Fettropfen auch in solchen Zuständen, die man als Degenerationen bezeichnet, gross sein können, und es lassen sich andererseits bei Infiltration immer Zellen nachweisen, welche nur kleine und zerstreute Tröpfchen enthalten. Die Menge und Grösse der Fettropfen lassen sich somit zu keinem diagnostischen Schluss benutzen.

Es war natürlich ganz besonders in Betreff der Leber, dass die Schwierigkeiten bedeutend waren, während die Diagnose, wenn von anderen parenchymatösen Organen die Rede war, ursprünglich keine Schwierigkeiten verursachte, da man gewöhnlich der Meinung war, dass in diesen Organen weder unter pathologischen, noch unter physiologischen Verhältnissen

Fettinfiltration vorkommen könne. Wenn man dann in einer grösseren Anzahl Zellen Fettropfen naehwies, war kein Zweifel möglich; diese Erseheinung liess sich nur als eine Fettdegeneration pathologisehen Ursprungs erklären.

Indessen ist es nach und nach erwiesen worden, dass bei Menschen und Tieren unter anscheinend physiologischen Verhältnissen oder unter Umständen, wo kein Grund zu der Annahme vorliegt, dass die Organe degenerativ verändert seien, in Zellen versehiedener Organe eine Fettablagerung stattfinden kann, welehe dasselbe Bild darbietet, welehes man bei pathologisehen Zuständen als Degeneration deuten würde. Dies ist z. B. der Fall in den Nieren, Nebennieren, Testes, Schweissdrüsen, Thränendrüsen, Gland. submaxillaris, in der Epidermis und den Muskeln.

Wie ieh es später ausführlicher erörtern werde, ist es augenblieklieh keineswegs erwiesen, dass unter physiologischen Verhältnissen Fett aus Eiweiss gebildet werden kann. Es ist deshalb von vorne herein unwahrseheinlich, dass die erwähnten Fettanhäufungen aus einer Umbildung des albuminösen Protoplasma der Zellen hervorgegangen sein sollten. Eher muss angenommen werden, dass es in diesen Organen — deren Funktionen im ganzen normal zu verlaufen seheinen — sieh um Infiltrationen mit vom Blut zugeführtem Fett handelt, der physiologisehen Fettinfiltration in der Leber entsprechend. Es ist deshalb nieht länger möglieh die Diagnose fettige Degeneration dieser Organe zu stellen, weil die Zellen Fett enthalten, und man kann hier eben so wenig wie in der Leber nach der Grösse und Menge der Fettröpfchen zwischen Infiltration und Degeneration unterscheiden.

Ich werde dies im Folgenden näher beleuchten und die Schwierigkeiten der Unterseheidung zwischen fettiger Degeneration und Fettinfiltration weiter darthun, wenn ieh diese Veränderungen in einigen der wichtigsten Organe erwähne.

Man hat gemeint, dass die Fettanhäufung bei der fettigen Degeneration in der *Leber* immer über alle Partien der Acini gleichmässig verteilt sei, und nieht, wie dies bei der Fettinfiltration der Fall ist, vorzugsweise die peripherisehen Abschnitte betreffe. Allein dies Verhältnis ist doeh bei weitem nicht konstant. Bekanntlich giebt es pathologische Infiltrationen, welche die centralen Teile der Aeini vorziehen, und andererseits kann die Fettanhäufung bei Degenerationen aueh vorzugsweise die peripherisehen

Abschnitte einnehmen, und es muss hervorgehoben werden, dass dieselbe am häufigsten in diesen Partien am meisten ausgesprochen sind. Da die Lokalisation des Fettes also nicht in allen Fällen, welche als pathologische Infiltrationen aufgefasst werden, von der Lokalisation bei den Degenerationen verschieden ist, und da die Grösse und Menge der Fetttröpfchen, wie ich es oben erwähnt habe, auch nicht für die Differentialdiagnose zu verwerten sind, wird es einleuchtend sein, wie schwierig diese Unterscheidung in vielen Fällen sein kann. Besonders in Betreff der Leber hat man das erwähnte Kriterium, die Veränderungen im Protoplasma und Kern der Zelle benutzt, indem man gewöhnlich davon ausgegangen ist, dass eine Degeneration vorliege, wenn die Zellen bedeutende Schaden erlitten haben. Wie es sich aber erwarten liess, ist man keineswegs immer durch dies Verfahren der Schwierigkeiten überhoben worden. Es kann nämlich einerseits keineswegs als absolut sicher betrachtet werden, dass die Zellen in den Fällen, die ihrem Ursprung zufolge als Infiltrationen anzusehen sind, konstant unbeteiligt sind, wie es von LUKJANOW erwähnt wird, und andererseits muss hervorgehoben werden, dass man in Fällen, in denen man der gewöhnlichen Auffassung gemäss wegen der Ätiologie der Veränderungen berechtigt gewesen ist, eine Degeneration zu diagnostiziren, die Zellen vollständig unverändert finden kann, wie es z. B. bei Arsenikvergiftung von Hunden beobachtet worden ist (ZIEGLER und OBOLONSKY). Als Beispiel der Unsicherheit, die sich im ganzen in der diagnostischen Beurteilung geltend machen kann, werde ich die Resultate anführen, zu welchen einige Forscher durch die mikroskopische Untersuchung der Veränderungen in der Leber bei Chloroformvergiftung von Tieren gekommen sind. UNGAR fasste diese Veränderungen als eine Degeneration auf, STRASSMANN wagte auf Grund der mikroskopischen Beobachtung keine Entscheidung zu treffen, während OSTERTAG eine Infiltration diagnostizirte.

Man kam früh über die Unvollkommenheit der mikroskopischen Diagnose ins klare und suchte dann auf andere Weise die Schwierigkeiten zu beseitigen. So glaubte PERLS erweisen zu können, dass man durch qvantitative chemische Untersuchungen mehr Fett im Verhältnis zu den übrigen festen Bestandteilen bei der Degeneration als bei der Infiltration nachweisen könne, allein auch durch diese Methode gelang es nicht einen

konstanten Unterschied zu finden. *Es scheint mit anderen Worten, dass es zwischen den Zuständen, die wir als Fettinfiltration der Leber bezeichnen, und denjenigen, die wir gewöhnlich als fettige Degeneration auffassen, keine scharfe Grenze giebt, und dieselben lassen sich jedenfalls nicht konstant durch die Mikroskopie unterscheiden.*

Während das Zellenprotoplasma bei der fettigen Degeneration der Leber oft bedeutende Veränderungen darbietet, ist dies keineswegs häufig der Fall in den *Nieren.* Es findet sich gar nicht selten eine Fettanhäufung im Epithel der Niere ohne irgend welche andere pathologische Veränderung der Epithelzellen, und es ist zum Teil diese so häufige Integrität des Protoplasma und des Kerns der Zellen, welche mehrere Untersucher zu der Vermutung führte, dass ein Teil der sogenannten fettigen Degenerationen der Niere pathologische Fettinfiltrationen seien. Eine solche Auffassung ist jedoch schon längst geäussert worden. So hob schon 1859 ROKITANSKY hervor, dass sich in der Niere eine pathologische Fettinfiltration finden könne, welche völlig der Infiltration in der Leber entspreche, und FÖRSTER fasste 1863 die Fettniere bei der Phosphorvergiftung als einen infiltrativen Zustand auf. ROSENSTEIN lenkte in seinem bekannten Buche über die Krankheiten der Niere die Aufmerksamkeit darauf hin, dass beim Menschen wahrscheinlich auch eine physiologische Fettinfiltration der Niere vorkommen könne, wie es bei gewissen Tieren, dem Hunde, dem Kalb und namentlich der Katze, der Fall ist.

HANSEMANN hat in neuerer Zeit wieder diese Frage untersucht und hat u. a. nachgewiesen, dass eine solche Infiltration bei Katzen und Hunden konstant ist, und dass man ab und zu bei Menschen, die keine Zeichen eines Nierenleidens darbieten, ziemlich ausgedehnte Fettanhäufungen in den Epithelien der gewundenen Kanälchen finden kann, und zwar so, dass die Fettanhäufung dasselbe Bild zeigt, wie es bei der sogenannten fettigen Degeneration zu sehen ist, während die Epithelien im übrigen normal, das Protoplasma unverändert und die Kerne wohlbehalten und leicht färbbar sind. HANSEMANN hebt zugleich hervor, dass sich in diesen Fällen keine Albuminurie findet.

Unter den von ihm untersuchten Patienten fand sich ein Kind, das unter den Symptomen einer akuten gelben Leberatrophie 14 Tage nach Beginn der Krankheit gestorben war. Die Sektion bestätigte die Diagnose, HANSEMANN hegte aber den Verdacht einer Phos-

phorvergiftung, die sich jedoch nicht nachweisen liess, und die behandelnden Ärzte wiesen diese Möglichkeit mit der Begründung ab, dass der Urin während der Krankheit des Patienten völlig normal gewesen war. Um so grösseres Erstaunen musste das Aussehen der Nieren erregen. Dieselben waren vergrössert, von intensiv gelblich-weisser Farbe im ganzen Rindenteil. Die Veränderungen waren diffus verbreitet, und es fanden sich nirgends begrenzte Erscheinungen irgend welcher Art. Mikroskopisch fand man die Epithelien in allen Kanälchen der Niere fetterfüllt, am meisten ausgesprochen in der Kortikalis. Als aber die Nieren bei der mikroskopischen Präparation entfettet waren, zeigte sich, dass im übrigen nirgends etwas Pathologisches nachzuweisen war. Die Epithelien, die BOWMANN'schen Kapseln, die Glomeruli, die Gefässe und das Stroma waren vollständig normal. Es war kein Zeichen einer Entzündung vorhanden, und Bakterien wurden nicht nachgewiesen. Auch im Urin, der wieder bei der Sektion untersucht wurde, fand sich nichts Abnormes.

Ich werde diesem Falle HANSEMANN's eine ganz ähnliche Beobachtung eines Falles hinzufügen, welchen ich dank dem entgegenkommenden Wohlwollen des Herrn Prof. WEICHSELBAUM die Gelegenheit zu untersuchen gehabt habe. In diesem Falle war kein Zweifel über die Todesursache möglich, indem der Patient am 8:ten Tage nach einer Vergiftung mit Phosphor starb.

Die Nieren zeigten sich bei der Sektion von einem ähnlichen Aussehen wie beim Patienten HANSEMANN's, und boten das Bild einer äusserst intensiven fettigen Degeneration dar. Mikroskopisch fand man (MARCHI's Methode) überall in den Nierenepithelien eine sehr bedeutende Fettanhäufung, besonders ausgesprochen in den gewundenen Kanälchen. In Schnitten, die durch das Einbetten in Paraffin entfettet waren, fanden sich die Kerne der Epithelzellen normal, während das Protoplasma geschwollen war und zahlreiche Vakuolen enthielt, besonders in den gewundenen Kanälchen. Die Vakuolen waren indessen überall durch Fettropfen hervorgebracht, was dadurch erwiesen wurde, dass man zuerst die Epithelien an zahlreichen Stellen der mit Osmium behandelten Präparate untersuchte, und danach dieselben Stellen einer wiederholten Mikroskopie unterwarf, nachdem das mit Osmium geschwärzte Fett durch Auswaschen mit Petroleumäther entfernt worden war. Auch in den Glomeruli wurden feine Fettkörnchen beobachtet, *sonst aber fanden sich nirgends pathologische Veränderungen irgend welcher Art.*

Die Veränderungen des Zellenprotoplasma stimmten also in diesem Falle durchaus mit den Veränderungen überein, welche gewöhnlich bei der Fettinfiltration der Leber beobachtet werden. Die Fetttröpfchen haben das Protoplasma bei Seite gedrängt, die Zellen sind dadurch vergrössert worden und haben das Lumen der Kanälchen vermindert.

Es muss ferner hervorgehoben werden, dass in diesem Falle wie in demjenigen HANSEMANN's kein Albumen im Urin gefunden wurde. Dies liesse sich möglicherweise beim Patienten HANSEMANN's dadurch erklären, dass die Glomeruli nicht affizirt waren. Denn es ist bekanntlich eine allgemeine Annahme, dass es wesentlich eine Affektion der Glomeruli ist, welche das Zustandekommen der Albuminurie bedingt. Dass sich auch nicht bei dem von mir untersuchten Patienten Albuminurie vorfand, hat dann um so viel grösseres Interesse, als in diesem Falle eine deutliche, wenn auch schwache fettige Degeneration in den Glomerulis nachzuweisen war. Es ist natürlich möglich, dass eine Albuminurie eingetreten wäre, wenn die Affektion der Glomeruli weiter vorgeschritten wäre. ROSENSTEIN betont indessen, dass die fettige Degeneration der Niere, wenn dieselbe als einzige pathologische Veränderung hervortritt, gar keine Albuminurie verursacht. Wenn dies wirklich immer der Fall ist, scheint es mir darauf hinzudeuten, dass es sich bei dieser Degeneration eher um infiltrative Prozesse als um fettige Degeneration im gewöhnlichen Sinne handelt. Man würde sich schwieriger vorstellen können, dass die Epithelien ihre Fähigkeit Albumin zurückzuhalten bewahrten, wenn es sich um einen degenerativen Zustand handelte, bei welchem das Protoplasma bedeutenden Veränderungen unterlag, als wenn nur eine einfache Fettablagerung stattgefunden hatte.

Dass dies der Fall ist, darauf deutet in sehr schlagender Weise die Ähnlichkeit, die sich zwischen den histologischen Veränderungen und denjenigen Erscheinungen findet, die wir unter physiologischen Verhältnissen finden können.

Um dies zu untersuchen habe ich die Nieren von Katzen verwendet, bei welchen Tieren ich wie HANSEMANN konstant die Nieren stark fetthaltig gefunden habe. Die beigefügten Zeichnungen (Taf. I, Fig. 1—8) zeigen, dass das Fett in einer normalen Katzenniere weder geringer an Menge noch in anderer Weise lokalisirt ist, als es in der Niere des phosphorvergifteten Patienten der Fall war, und dass sich im Protoplasma ebenfalls Schwellung und Vakuolen finden. Es war mit anderen Worten zwischen den Präparaten vom vergifteten Menschen und denjenigen von normalen Katzen eine so vollkommene Übereinstimmung vorhanden, dass man die Osmiumpräparate nicht ohne Schwierigkeit unterscheiden konnte.

Deu histologischen Untersuchungen gemässs steht somit nichts im Wege der Anschauung FÖRSTER's beizutreten, wenn er die Fettniere bei der Phosphorvergiftung als einen infiltrativen Zustand auffasst. Allein auch sogenannte fettige Degenerationen mit anderer Ätiologie können, wie erwähnt, dieselben histologischen Erscheinungen darbieten, und dies scheint mir darauf *hinzudeuten*, dass alle in der That Infiltrationen sein können.

Ich werde noch durch einige Beispiele erläutern, in wie hohem Grade das Protoplasma der Zellen bei fettiger Degeneration der Niere unbeteiligt sein kann. So hat RIBBERT fettig degenerirte Nierenepithelien beobachtet, deren Borstenbesatz völlig wohlbehalten war; die wichtigsten Beobachtungen sind jedoch durch Untersuchungen nach der Methode ALTMANN's gemacht worden. Es ist speziell in Betreff der Niere erwiesen, dass selbst die allerersten Anfangsstadien verschiedener Degenerationen und Nekrosen sich durch ausgesprochene Veränderungen der granulären Struktur zu erkennen geben (ISRAEL, SCHILLING, BURMEISTER), und somit ist es von grossem Interesse, dass man bei Phosphorvergiftung eine Fettanhäufung in den Epithelien hat nachweisen können, während weder die Struktur der Zellen noch das Aussehen oder die Anordnung der Granula beeinflusst war. Einige Granula waren fetterfüllt in derselben Weise wie dies laut ALTMANN und seinen Schülern bei der physiologischen Fettresorption zu sehen ist, sonst waren aber die Granula völlig normal. LUBARSCH hat dies bei Fröschen nachgewiesen, ich habe dasselbe bei phosphorvergifteten Hühnern nachweisen können, wie es die beigefügten Bilder illustriren. (Tafel I, Fig. 9—10.)

Auch im *Myocardium* tritt die fettige Degeneration häufig auf, ohne dass es möglich ist irgend welche pathologische Veränderung der Muskelfibrillen nachzuweisen, welche in Präparaten, die durch die Härtungsmittel entfettet sind, sich gewöhnlich normal zeigen. So hebt GOEBEL hervor, dass die albuminöse Metamorphose *nicht*, wie man allgemein annimmt, der fettigen Degeneration vorausgeht, und dieselbe einleitet, ebensowenig als irgendwelche körnige Veränderung der Fibrillen in den fettig degenerirten Herzen nachzuweisen ist. Die Querstreifung wird nur wenig oder nur in späten Stadien verändert.

Als eine Art von Anfang der Degeneration hat GOEBEL oft gesehen, dass das interfibrilläre Sarcoplasma, in dem das Fett eingelagert ist, etwas breiter und dicker wird. Diese Veränderung ist jedoch nur sehr wenig deutlich, und im ganzen ist es unmöglich bei der Untersuchung gehärteter entfetteter Präparate fettige Degeneration zu diagnostiziren. Jede Spur fettiger Degeneration ist in solchen Präparaten völlig geschwunden, wenn auch die Fettanhäufung sehr stark und weit verbreitet ist, wie dies in mit Osmium gefärbten Schnitten zu sehen ist. Meine Erfahrungen bestätigen gewissermassen diejenigen GOEBEL's, ich muss jedoch bemerken, dass man in sehr ausgesprochenen Fällen, wo die Fetttröpfchen sehr gross sind, diesen entsprechend im interfibrillären Gewebe feine Vakuolen nachweisen kann, wenn die Präparate entfettet sind.

Dagegen wird es in solchen Präparaten in der Regel nicht möglich sein irgend welche Spur der Degeneration nachzuweisen, wenn dieselbe weniger stark ist. So fand man in dem oben erwähnten Falle von Phosphorvergiftung in während der Härtung und Einbettung entfetteten Präparaten das Myocardium anscheinend völlig normal, während in nach MARCHI's Methode behandelten Präparaten eine sehr bedeutende fettige Degeneration gefunden wurde. Aus diesen histologischen Verhältnissen lässt sich schwerlich etwas herleiten, was für die Bildung des Fettes aus dem Protoplasma sprechen würde; man kann ebensogut annehmen, dass das Verhältnis hier wieder ein ähnliches ist, wie dasjenige, das bei fettiger Degeneration der Leber gesehen wird, und dass die um ein weniges deutlicher gewordene Längsstreifung und die selten vorkommenden feinen Vakuolen sich dadurch erklären lassen, dass das Fett Platz einnimmt und die Fibrillen bei Seite drängt.

Im Myocardium von normalen Menschen hat man zwar noch keine Fettanhäufungen beobachtet, es ist aber doch nicht unwahrscheinlich, dass solche wirklich vorkommen können, da dieselben bei Tieren beobachtet werden. OSTERTAG hat solche Fettanhäufungen bei gesunden Meerschweinchen und Tauben nachgewiesen, und ich selbst habe das gleiche bei einer gesunden Katze beobachtet. Die histologischen Erscheinungen wichen nicht von denjenigen ab, die wir bei fettiger Degeneration im Myocardium der Menschen beobachten.

Wenn beim Menschen eine physiologische Fettinfiltration in den Fibrillen des Myocardium vorkäme, so würde dies dem

Verhältnis in der übrigen quergestreiften Muskulatur sehr gut entsprechen. Dass bei Tieren unter physiologischen Verhältnissen in den Fibrillen der Körpermuskulatur Fett vorkommen kann, ist u. A. von OSTERTAG dargethan, welcher dies bei den oben genannten Tieren nachwies. Bei Katzen habe ich dasselbe beobachtet.

WAHLBAUM hat unter der Leitung HANSEMANN's die sogenannte fettige Degeneration in den quergestreiften Muskeln des Menschen untersucht. Er wies in 40 % der untersuchten Fälle die Degeneration nach; in den Augenmuskeln fanden sich die Veränderungen sogar bei 84—90 % der Leichen. Die histologischen Verhältnisse der Muskeln wichen nicht von denjenigen ab, die ich in Betreff des Herzens erwähnt habe, in der Regel waren die Kerne und die Querstreifung völlig normal, und es liessen sich im ganzen gar keine pathologischen Veränderungen in den nicht selten stark fetterfüllten Fibrillen nachweisen. Obwohl WAHLBAUM es nicht zu leugnen wagt, dass eine Degeneration im strengsten Sinne vorkommen *kann*, meint er jedoch den Beweis erbracht zu haben, dass die Fettanhäufungen in den quergestreiften Muskeln auch infiltrativen Prozessen ihre Entstehung verdanken können.

Dieser kurzgefassten Übersicht über die histologischen Erscheinungen bei der fettigen Degeneration werde ich nur hinzufügen, dass man auch in Neubildungen diese Veränderung in Zellen wahrgenommen hat, deren Protoplasma sonst nicht pathologisch verändert war. In Carcinomzellen hat LUBARSCH z. B. die Fetteinlagerungen an normalen elementären Granula gebunden auftreten gesehen, dasselbe Bild darbietend, das bei physiologischer Fettresorption gesehen wird, und HANSEMANN hat in Carcinomzellen, die gleichzeitig Mitosen enthielten, Fetttröpchen beobachtet. Kernteilungsfiguren sind übrigens auch in Parenchymzellen nachgewiesen worden, welche wegen Phoshor- oder Arsenikvergiftung fettig degenerirt waren.

Wir haben nun gesehen, dass sich leicht Beispiele erbringen lassen, welche zeigen, dass die histologischen Veränderungen bei der sogenannten fettigen Degeneration, vorzugsweise in

wenig, aber auch in ziemlich stark ausgesprochenen Fällen, ausschliesslich in einer Fettanhäufung in den Zellen bestehen können, ohne dass diese sonst verändert sind. Ja, ZIEGLER geht in seinem Lehrbuch von 1898 sogar so weit, dass er dies als das häufigste Verhältnis erwähnt.

Selbstverständlich sind es doch nur äusserst bedingte Urteile, die man auf Grund der mikroskopischen Beobachtungen über den Zustand der Zellen allein fällen kann.

Die Bedeutung der morphologischen Erscheinungen kann ja nur durch eine gleichzeitige Untersuchung der Funktionen der Organe beurteilt werden; es kann kaum bezweifelt werden, dass eine bedeutende fettige Degeneration die Thätigkeit der Zellen herabsetzen muss, andererseits verdient es doch bemerkt zu werden, dass diese Herabsetzung oft auszubleiben oder jedenfalls weniger bedeutend zu sein scheint, als man es von vorne herein erwarten sollte. Ich möchte somit an die oben erwähnte Thatsache erinnern, dass selbst in hohem Grade degenerirte *Nieren* einen Urin produciren können, welcher weder Eiweiss noch pathologische Formelemente enthält, und ich werde dem noch hinzufügen, dass es sowohl durch klinische Beobachtung als auch durch Versuche in einzelnen Fällen erwiesen ist, dass bei Phosphorvergiftung von den Drüsen des *Magens* ein anscheinend normales Sekret mit dem gewöhnlichen Inhalt von Pepsin und Salzsäure ausgeschieden werden kann, obgleich diese Drüsen eine sehr starke fettige Degeneration der Epithelien darbieten.

Vorsichtiger muss man natürlich sein mit Rücksicht auf die Beurteilung der Funktion des fettig degenerirten *Myocardium*. Zwar wird von zahlreichen Klinikern (ROSENBACH, LEYDEN, STRÜMPELL, FRAENTZEL, ROMBERG u. a.) behauptet, dass selbst die ausgesprochensten fettigen Degenerationen von keiner Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Herzens begleitet sind; diese Anschauung fusst doch sicher wesentlich auf Beobachtungen bettlägeriger Patienten. Dass das Herz den herabgesetzten Ansprüchen, die vom Körper gemacht werden, wenn der Patient das Bett hütet, zu genügen vermag, kann doch schwerlich zu der erwähnten Auffassung berechtigen, ebensowenig als es sich erweisen lässt, dass eine fettige Degeneration, die bei der Sektion nachgewiesen wird, nicht erst während der Agonie entstanden und somit in der That von Herzschwäche begleitet gewesen ist.

In einer experimentellen Arbeit neuerer Zeit (HASENFELD und FENYVESSY) sind die Verfasser zu dem Resultat gelangt, dass die Arbeitsfähigkeit des Herzens selbst durch starke fettige Degeneration bei Phosphorvergiftung nicht herabgesetzt wird. Ich finde doch die Versuche nicht völlig überzeugend; man kann meiner Meinung nach nur sagen, dass dieselben andeuten, dass die Arbeitsfähigkeit des Herzens nicht verringert werde.

Andererseits ist es doch nicht unwahrscheinlich, dass die Kraft sowohl des Myocardium als auch anderer Muskeln in zahlreichen Fällen nur in geringem Grade von der fettigen Degeneration beeinflusst wird, denn wir haben ja gesehen, dass bei Tieren unter physiologischen Verhältnissen in den Muskeln Fettanhäufungen von genau demselben Aussehen und derselben Intensität vorkommen können wie diejenigen, die wir bei pathologischer fettiger Degeneration beim Menschen sehen, ohne dass wir die Funktion dieser Muskeln als geschwächt annehmen können, und die Untersuchungen WAHLBAUM's scheinen zu zeigen, dass auch beim Menschen solche Fettanhäufungen in Muskeln vorkommen, welche normal arbeiten.

Auch die Funktion der *Leber* ist möglicherweise in gewissen Beziehungen selbst bei starken Degenerationen nur in geringem Grade herabgesetzt. So scheint die Sekretion der Galle selbst bei sehr starken Degenerationen fortdauern zu können, wie solche z. B. beim gelben Fieber und bei der akuten Leberatrophie gesehen werden. Was die Harnstoffbildung betrifft, können wir nichts Bestimmtes aussagen. Es zeigt sich zwar, dass in einzelnen Fällen z. B. bei durch Phosphorvergiftung verursachter fettiger Degeneration prozentweise normale Mengen von Harnstoff ausgeschieden werden können, dies ist aber doch nicht absolut beweisend, da es ja nicht definitiv erwiesen ist, dass die Harnstoffbildung ausschliesslich in der Leber vor sich geht. Ob die Glykogenbildung und Glykogenablagerung von der fettigen Degeneration beeinflusst werden, ist noch nicht genügend untersucht. Es ist nur durch einzelne experimentelle Arbeiten erwiesen, dass das Glykogen bei Phosphorvergiftung schnell aus der Leber schwinden kann.

Überhaupt muss man sagen, dass es eine schwierige Aufgabe ist über die Funktionen der Zellen während der Degeneration zu urteilen, denn es lässt sich ja kaum erweisen, dass in anscheinend vollständig fettig degenerirten Organen nicht Zel-

lengruppen verborgen sein können, welche unversehrt sind, und die mangelhafte Funktion der degenerirten Zellen durch kompensatorisch erhöhte Thätigkeit ersetzen können. Dass verschiedene Teile der Organe eine verschiedene Funktion haben können, vergrössert natürlich noch mehr die Schwierigkeiten. Man kann z. B. was die Niere betrifft mit Rücksicht auf ihre Fähigkeit Albumin zurückzuhalten bei fettiger Degeneration nicht ohne weiteres bestimmte Schlüsse ziehen, es sei denn, dass es erwiesen ist, dass eben diejenigen Teile des Organs, welche möglicherweise diese Funktion haben, auch fettig degenerirt sind.

Wenn man deshalb überhaupt Gewicht darauf legen will, dass in stark degenerirten Organen zuweilen nur eine auffällig geringe Herabsetzung der Funktion beobachtet wird, so ist man augenblicklich wohl kaum berechtigt etwas anderes daraus zu folgern, als dass die Funktionen der Organe selbst bei bedeutenden Graden fettiger Degeneration nicht aufgehoben zu sein brauchen. Es liegt dagegen kein Grund vor anzunehmen, dass die Funktion in erheblichem Masse herabgesetzt wird, wenn die Degeneration nur schwach oder nur über kleine Abschnitte der Organe verbreitet ist.

Unsere jetzige Kenntnis der Funktionen fettig degenerirter Organe leistet uns so im ganzen nur geringe Hülfe bei der Beurteilung der Bedeutung der histologischen Erscheinungen. Wir werden dann sehen, ob wir durch die alleinige Betrachtung der Resultate der mikroskopischen Untersuchungen für die Erklärung der Genese der fettigen Degeneration Anhaltspunkte gewinnen können.

Wie man sich erinnern wird, wurde oben erwähnt, dass man Ursache hat anzunehmen, dass beim Menschen wie bei mehreren Tierarten eine physiologische Fettinfiltration in einer grösseren Anzahl von Organen vorkommen kann, als man es bisher angenommen hat. Ich habe ferner hervorgehoben, dass die histologischen Erscheinungen in einer sehr grossen Anzahl von Fällen sogenannter fettiger Degeneration in keiner Beziehung von denjenigen abweichen, die wir bei physiologischer Fettinfiltration beobachten, uud es hat sich ausserdem gezeigt. dass die Fettanhäufung in den Zellen bei der sogenannten fettigen Degeneration dieselben histologischen Erscheinungen zeigen können, welche wir bei physiologischer Fettresorption beobachten.

Es muss demnach im grossen und ganzen gesagt werden, dass sich so viele histologische Ähnlichkeiten zwischen den sogenannten fettigen Degenerationen und den physiologischen Fettinfiltrationen finden können, dass hierdurch *angedeutet* wird, dass die Fettanhäufung auch bei fettiger Degeneration dadurch zu Stande kommt, dass die Zellen Fett aufnehmen, dass sie mit Fett vom Blute aus infiltrirt werden.

Eine weitere Stütze dieser Annahme könnte man in der Thatsache suchen, dass das Protoplasma und der Kern der Zellen bei sogenannter fettiger Degeneration so ausserordentlich häufig völlig unbeschädigt gefunden werden. Allein man könnte dann auch als Gegengrund anführen, dass sie ja in der That in zahlreichen anderen Fällen in hohem Grad verändert befunden werden, und dass dies Verhältnis eben zeigt, dass sie in Fett umgebildet wurden. Wie oben besprochen, lässt sich die Annahme doch nicht ohne weiteres als berechtigt ansehen, dass die Fettanhäufung in diesen Fällen auf Kosten des zerfallenden Protoplasma stattgefunden hat. Es ist erwähnt worden, dass Fettanhäufung und Protoplasmazerfall auch koordinirte Vorgänge sein könnten, die entweder von einander unabhängig sein oder vielleicht in kausalem Verhältnis stehen können, so dass der eine Prozess die Entwickelung des anderen begünstige.

Es muss demnach hervorgehoben werden, dass die Frage über die Genese der fettigen Degeneration durch mikroskopische Untersuchungen allein nicht zu lösen ist. Wenn dieselben uns auch *Andeutungen über die Richtung geben* können, in welche wir unsere Auffassung leiten sollen, wird deren Bedeutung natürlich durch den Haupteinwand verringert, der im ganzen den Wert rein histologischer Untersuchungen dieser Art vermindert, dass wir nichts davon wissen, in welcher Ausdehnung endocelluläre chemische Prozesse von entsprechenden morphologischen Veränderungen begleitet werden. Man könnte annehmen, dass der Übergang des Protoplasma in Fett keine Strukturveränderungen hervorzurufen braucht, welche durch unsere jetzigen technischen Hilfsmittel sich nachweisen liessen, und eine solche Auffassung würden wir nicht widerlegen können. Die vorliegende Frage kann somit nicht durch die Mikroskopie erledigt werden, wir wollen uns daher nun mit Untersuchungen beschäftigen, welche das Problem auf anderen Wegen zu lösen bezwecken. Bevor wir uns mit diesen experimentellen Untersuchungen beschäftigen, wird es doch zweckmässig sein,

die Hauptresultate unseres jetzigen Wissens über die physiologische Bildung und Ablagerung des Fettes im Organismus in aller Kürze zu besprechen.

Fettbildung und Fettablagerung unter physiologischen Verhältnissen.

Experimentelle Untersuchungen über die fettige Degeneration.

Man hat immer angenommen, dass es besonders die albuminösen Stoffe des Zellenprotoplasma sind, welche bei fettiger Degeneration in Fett umgebildet wurden. Es war dies früher eine natürliche und selbstverständliche Anschauung, denn man betrachtete es ja als erwiesen, dass eine solche Umbildung ein allgemein vorkommender Prozess sei, welcher u. a. bei dem normalen Stoffwechsel stattfinde. In diesem Punkte hat unsere Auffassung doch neuerer Zeit bedeutende Änderungen erfahren, und es muss nun als sehr zweifelhaft angesehen werden, ob es überhaupt möglich ist, dass Fett aus Eiweiss neugebildet werden kann. PFLÜGER hat mit Recht hervorgehoben, wie wenig Beweiskraft in dieser Beziehung der Adipocirebildung und anderen ähnlichen Vorgängen zuzuschreiben ist wie z. B. der Reifung des Roquefortkäses und den Umbildungen bei den HOFFMANN'schen Versuchen mit Fliegeneiern, welche, wie man meinte, aus defibrinirtem Blute, in welchem sie zu Maden entwickelt wurden, Fett bilden könnten.

Auch einige ältere Untersuchungen von ZAHN und von RECKLINGHAUSEN sind nicht beweisend. Diese Forscher glaubten beobachtet zu haben, dass im Blute oder in den weissen Blutkörpern ausserhalb des Organismus Fett gebildet werden könne, allein bei den Versuchen ZAHN's wurde es nicht kontrollirt, ob das betreffende Blut nicht von vorne herein ebenso fetthaltig war, wie es sich später nach der Aufbewahrung zeigte, und bei den Untersuchungen von RECKLINGHAUSEN erscheint es nicht hinlänglich erwiesen, dass die nachgewiesenen Bildungen im Protoplasma der Leukocythen wirklich aus Fett bestanden.

Einzelne neuere Untersucher geben an in aseptisch verwahrten Nieren- und Leberpartikeln Fettbildung beobachtet zu haben, und LUBARSCH meint bemerkt zu haben, dass die fettige Degeneration in den Epithelien der Nieren und im Myocardium nach dem Tode zunehmen könne. Endlich glaubte man nach-

gewiesen zu haben, dass in steril aufbewarten Epidermisläppchen Fett neugebildet werden könne, welches doch Untersuchungen neuester Zeit (SATA) zufolge nicht als völlig erwiesen betrachtet werden kann. Wenn auch einige dieser Beobachtungen unwiderleglich bestätigt werden sollten, wird dadurch natürlich doch kein Beweis dafür erbracht sein, dass es das Eiweiss ist, welches in Fett umgebildet wird; es würde nichts der Annahme im Wege sein, dass die behauptete Fettneubildung auf Kosten anderer Stoffe wie der Kohlehydrate oder des Lecithins geschehen sei, wie ich dies unten erwähnen werde.

Man hat ferner in gewissen Drüsen-Sekretionen und namentlich in den Ausscheidungsvorgängen der Milchdrüse Beweise für die Fettbildung aus Eiweiss gesucht. Es ist indessen oben erwähnt, dass die histologischen Erscheinungen nicht mit Sicherheit erweisen können, dass eine solche Fettneubildung wirklich stattfindet, und dass Untersuchungen über den Stoffwechsel dem widersprechen. Man nahm zu einer gewissen Zeit an, dass das Milchfett durch die Spaltung der zugeführten Albuminstoffe entstehe, und es wurde sogar behauptet, dass die Bildung des Milchfettes durch die Ernährung mit Fett verringert werde. Später ist doch die entgegengesetzte Anschauung geäussert worden, und man hat gemeint einen direkten Übergang des Nahrungsfettes in die Milch nachweisen zu können (WINTERNITZ), während andere Untersucher wie ROSENFELD dafür Beweise erbracht zu haben glaubten, dass es das Körperfett sei, welches das Milchfett bildet. Neuester Zeit sind Untersuchungen von HENRIQUES und HANSEN veröffentlicht worden, welche zeigen, dass es bei intensiver Fettfütterung das Nahrungsfett ist, das, nachdem es von den Zellen der Milchdrüse verarbeitet wurde, als Milchfett ausgeschieden wird. Das Körperfett spielt für die Bildung des Milchfettes keine Rolle, und ein direkter Übergang des Nahrungsfettes in die Milch findet so zu sagen gar nicht statt. — Die Stoffwechseluntersuchungen über die Ausscheidung der Milch können uns also keine Anhaltspunkte für die Annahme geben, dass in der Milchdrüse auf Kosten des Albumins eine Fettbildung vor sich gehe.

Ausser der Milchsekretion hat man andere Prozesse als Beispiele dafür angeführt, dass unter physiologischen Verhältnissen Fett aus Eiweiss gebildet werden kann. Es sind hier zu nennen die Sekretion der Talgdrüsen, die Fettanhäufungen im Follikelepithel bei dem Freiwerden des Eies aus dem Fol-

likel und in der Uterusmuskulatur während der puerperalen Involution und die Fettanhäufungen in den Nebennieren. Keiner dieser Prozesse ist jedoch genügend untersucht, um als unbestreitbarer Beweis der erwähnten Umbildung dienen zu können.

Der Hauptbeweis für die Bildung von Fett aus Eiweiss waren während langer Zeit die bekannten VOIT-PETTENKOFER'schen Stoffwechselversuche. Die Arbeiten PFLÜGER'S und seiner Schüler haben indessen dargethan, dass diese Versuche nicht länger als beweisend anerkannt werden können, und es ist zur Zeit nicht dargelegt, dass bei der Ernährung mit Eiweiss Fett aus diesem neugebildet werden kann. Ebensowenig ist erwiesen, dass bei Fettfütterung aus dem Eiweiss Fett gebildet werden könne, indem das Fett der Nahrung nicht im Körper abgelagert werde, sondern verbrenne und das vom Albumin gebildete Fett gegen Zerfall schütze. Es ist auch nicht bewiesen, dass Fett indirekt aus Eiweiss mit Glykogen oder anderen Kohlehydraten als Zwischenglied entstehen könne. Es wird allgemein angenommen, dass bei Fütterung mit Eiweiss Glykogen und aus diesem dann wieder Fett gebildet werden kann. Es muss aber hier bemerkt werden, dass es in einer Arbeit neuester Zeit aus dem Laboratorium PFLÜGER'S (SCHÖNDORFF) geleugnet worden ist, dass aus Eiweiss Glykogen entstehen könne. Der Verfasser behauptet, dass frühere Untersuchungen hierüber fehlerhaft sind, indem die Versuchstiere entweder nicht mit glykogenfreiem Futter gefüttert worden oder die Glykogenbestimmungen ungenau gewesen sind.

Aus dem Gesagten erhellt, *dass es nicht erwiesen ist, dass bei der Ernährung des Körpers unter normalen Verhältnissen Fett abgelagert werden kann, welches aus Eiweiss gebildet ist.* Wir kennen also im Augenblicke keinen Vorgang, der als Beweis dafür dienen könnte, dass diese Umbildung unter physiologischen Verhältnissen stattfinden kann.

Dass indessen im gesunden Organismus Fett gebildet werden kann, ist völlig unzweifelhaft, und diese Fettbildung kann unserem jetzigen Wissen zufolge stattfinden: 1) *bei Ernährung mit Kohlehydraten* wird Fett bei einigen Tieren nur schwierig und in geringer Menge gebildet, während diese Umbildung bei anderen Tieren mit grosser Leichtigkeit stattfindet. Der Ort der Umbildung ist ebenso unbekannt wie die Prozesse, durch welche dieselbe vor sich geht. 2) *Bei Ernährung mit freien Fettsäuren.* Diese werden schon unterwegs nach

dem Ductus thoracicus in neutrales Fett verwandelt, und diese Umbildung geschieht wahrscheinlich in den Villi des Darmes oder in den Drüsen des Mesenterium.

Von anderen Stoffen, die, wie man glauben muss, bei der Fettbildung eine Rolle spielen können, sind zu nennen 3) *das Lecithin.* Dieser Stoff kann als ein Glycerid aufgefasst werden, indem $^2/_3$ der Säure Palmitin, Stearin oder Ölsäure, während $^1/_3$ Phosphorsäure ist, welche zum Teil mit Cholin verbunden ist.

Das Lecithin steht also den Fettstoffen sehr nahe und kann ohne Schwierigkeit so gespalten werden, dass freie Fettsäuren gebildet werden. Vom Pankreassaft wird es z. B. laut BOKAY in derselben Weise wie die gewöhnlichen Fettstoffe gespalten. Es liegt somit nahe zu vermuten, dass durch die Spaltung des Lecithins Fett entstehen kann; unser Wissen darüber ist doch sehr beschränkt, und es ist nur weniges darüber mitgeteilt, in wie grosser Menge das Lecithin in den Organen und im Blute sich vorfindet.

Laut ALBERSHALDEN findet sich in

Ochsen- und Pferdeblut . . .	0,23—0,29 %
Blutkörpern	0,37—0,39 »
Serum	0,16—0,17 »

Laut KREHL findet sich im normalen Myocardium beim Menschen (in der Trockensubstanz) 4,2 %.

Laut HEFFTER in der normalen Leber des Menschen 6,65 % (der Trockensubstanz). Das Nervensystem und die Nebennieren enthalten grössere Mengen. Genaue Untersuchungen liegen nicht vor. Laut BAUMSTARK fanden sich in 1000 Teilen weisser frischer Gehirnmasse 304,65 Teile festen Stoffes, und 157,27 Teile desselben bestehen, wie nach HAMMARSTEN angenommen werden muss, aus Lecithin und anderen phosphorhaltigen Stoffen. In den Nebennieren beim Vieh finden sich laut ALEXANDER 14—28 % Lecithin (der Trockensubstanz). Es ist wahrscheinlich, dass das Lecithin nicht nur als freie Verbindung im Organismus, sondern auch mit anderen Stoffen verbunden vorkommt.

Das *Protagon*, das sich hauptsächlich im Nervensystem findet, enthält z. B. Lecithin, das möglicherweise in chemischer Verbindung mit Cerebrin steht; das *Jecorin* enthält Lecithin und Traubenzucker, die *Lecithalbumine* enthalten Lecithin und albuminöse Stoffe.

Wenn also auch unzweifelhaft eine Neubildung von Fett im menschlichen Organismus stattfinden kann, muss man doch im grossen und ganzen annehmen, dass diese Neubildung bei der Ablagerung bedeutender Fettmengen am öftesten nur eine

kleinere Rolle spielt. Diese werden unter physiologischen Verhältnissen gewiss am häufigsten dadurch gebildet, dass das Nahrungsfett in den Fettdepoten des Organismus als Körperfett eingelagert wird, wie es durch Untersuchungen von MUNK, ROSENFELD, HENRIQUES u. a. erwiesen ist. Obgleich es wahrscheinlich ist, dass das Fett auf dem Wege vom Darme durch das Blut zu den Geweben wiederholte Spaltungen erleidet und wieder durch Synthesen kombinirt wird, verändert dies doch nicht die Konstitution des Fettes, sondern die Triglyceride werden in den Geweben in wesentlich derselben Form und demselben Mengenverhältnis eingelagert, in denen sie in der Nahrung vorkommen.

Werden z. B. Ferkel mit Leinöl gefüttert, kann man die Bestandteile des Öles in den fetthaltigen Geweben wiederfinden, werden Hunde mit Hammelfett gefüttert, wird das abgelagerte Fett nicht weich und zum Teil fliessend, wie es das Hundefett gewöhnlich ist, sondern fest und mehr schwerflüssig wie das Hammelfett, und dementsprechend enthält dasselbe grosse Mengen von Tristearin, wie dies gewöhnlich beim Hundefett nicht der Fall ist. Es ist ja hauptsächlich das wechselnde Verhältnis zwischen den Fettsäuren und den Triglyceriden, die im Fette enthalten sind, welches die Verschiedenheiten mit Rücksicht auf den Schmelzpunkt und andere besonderen Eigenschaften bedingt, welche es uns ermöglichen auf rein chemischem Wege verschiedene Fettarten zu unterscheiden.

Es geht also aus dem nun dargestellten hervor, *dass es nicht wahrscheinlich ist, dass unter normalen Verhältnissen im menschlichen Organismus Fett aus Eiweiss gebildet werden kann. Dagegen kann Fett aus Kohlehydraten, freien Fettsäuren und möglicherweise zugleich durch die Spaltung des Lecithins und der lecithinhaltigen Verbindungen entstehen.*

Wenn man annimmt, dass die Fettanhäufung bei der pathologischen fettigen Degeneration durch eine Umbildung des Albumins der Zellen geschieht, ist es also nicht möglich ein physiologisches Vorbild dieser Umbildung aufzustellen, was, wie man gestehen muss, gewissermassen den Glauben an die Exsistenz derselben schwächen muss. Wenn die fettige Degeneration dagegen durch eine Umbildung der Kohlehydrate zu Stande käme, würde dies natürlich kein Wunder nehmen, denn eine solche Umbildung würde ja ein physiologisches Analogon haben.

Wir werden jetzt unser eigentliches Thema wieder aufnehmen, und ich werde dann im folgenden *die experimentellen Arbeiten über die Genese der fettigen Degeneration* besprechen. Die bedeutendsten dieser Untersuchungen sind durch Studien über die Phosphorvergiftung angestellt.

STORCH hatte im Jahre 1865 durch Untersuchungen im Laboratorium PANUM's gefunden, dass bei der Phosphorvergiftung eine bedeutende Steigerung der Harnstoffproduktion stattfindet. Spätere Untersuchungen mit besseren Methoden haben indessen erwiesen, dass es die gesamte Stickstoffausscheidung ist, welche vergrössert wird, während die Menge des Harnstoffes in der Regel vermindert wird, und man muss somit annehmen, dass während der Vergiftung ein Zerfall des Eiweisses des Organismus geschieht.

Da gleichzeitig in den verschiedenen Organen sehr bedeutende Anhäufungen von Fett gebildet werden, hat man daraus geschlossen, dass ein Teil des Eiweisses in Fett umgebildet, während der Stickstoff ausgeschieden werde.

Dazu kam der Umstand, dass man annehmen könnte, dass auch die Fettverbrennung bei der Vergiftung herabgesetzt werde, da die Untersuchungen von BAUER und anderen ergaben, dass gleichzeitig eine Verminderung des respiratorischen Stoffwechsels vorkommt.

Wir werden uns nicht bei den Untersuchungen dieser Periode aufhalten, sondern gleich zur Erwähnung der ersten Arbeit übergehen, welche die Veranlassung zu einer anderen Anschauung gab; es war dies die Arbeit LEBEDEFF's aus dem J. 1883.

LEBEDEFF hatte durch die Untersuchung des Fettes aus der Leber eines an Phosphorvergiftung gestorbenen Patienten eine auffällige Übereinstimmung zwischen der Zusammensetzung dieses Fettes und des Fettes aus den subkutanen Geweben anderer Individuen gefunden.

Vergleichende Untersuchungen von Leberfett und Hautfett phosphorvergifteter Kaninchen zeigten eine ähnliche Übereinstimmung.

Schon dadurch musste man auf den Gedanken kommen, dass möglicherweise bei der Vergiftung eine Umlagerung des Fettes vor sich gehen könne, da es von vorne herein nicht wahrscheinlich schien, dass das aus dem Eiweiss der Organe gebildete Fett ganz dieselbe Konstitution als dasjenige Fett erhalten sollte, das im subkutanen Gewebe abgelagert war.

LEBEDEFF stellte nun folgenden Versuch an:

Ein Hund wurde während 1 1/2 Wochen mit fettfreiem Fleisch und Leinöl gefüttert. Nach einer Inanition von 24 Stunden um den Darmkanal von Fett zu befreien wurde das Tier durch Vergiftung mit Phosphor getötet.

In der Leber fand sich dann eine bedeutende fettige Degeneration und bei der chemischen Untersuchung zeigte sich, dass das Leberfett, wie das Fett in den stark fettig degenerirten Muskeln zum grössten Teil aus Leinöl bestand, welches auch in den subkutanen Fettdepoten mit gewöhnlichem Hundefett vermischt nachgewiesen wurde.

LEBEDEFF schloss aus diesem Versuch folgendes: Durch die Ernährung mit Leinöl sind die subkutanen Fettdepote mit dieser Substanz gefüllt worden, und von den Depoten ist das Fett durch die Wirkung des Phosphors ins Blut übergegangen und danach mit dem Blutstrom der Leber und anderen fettig degenerirten Organen zugeführt und in denselben eingelagert worden.

Die Versuche LEBEDEFF'S waren nur beweisend, insofern er in dem fettig degenerirten Muskelgewebe selbst in grosser Menge Leinöl nachgewiesen hatte; denn dass sich in der Leber Leinöl fand, könnte ja darauf beruhen, dass das Leinöl infolge der vorausgehenden Fütterung mit diesem Stoffe hier abgelagert war.

Neuerer Zeit sind ähnliche Versuche von ROSENFELD angestellt worden.

ROSENFELD benutzte zu seinen ersten Versuchen Phloridzin, dass ausser Glykosurie zu verursachen zugleich zur Bildung einer ausgesprochenen Fettleber den Anlass giebt.

Wenn man einen Hund 5 Tage hungern lässt und ihm darauf eine grössere Dosis Phloridzin giebt, bekommt derselbe 48 Stunden später eine Fettleber, deren Fettmenge ca 75 % der Trockensubstanz beträgt. Wenn diese enorme Fettanhäufung durch fettige Degeneration im gewöhnlichen Sinne gebildet wäre, müsste ein grosser Teil des Eiweisses der Leberzellen zu Grunde gegangen sein, und es müsste dann ein Eiweissdefizit in der Leber bestehen. Untersucht man aber die Eiweissmenge in solchen Lebern, und vergleicht man dieselbe mit der Eiweissmenge in Lebern von Kontrolltieren, die gleichfalls ebenso lange Zeit gehungert, allein kein Phloridzin erhalten haben, zeigt sich, dass nur eine so geringe Menge Eiweiss zu Grunde gegangen ist (1—2 Gramm), dass der Überschuss an

Fett von ca. 20 Gramm, welcher sich in den Phloridzinlebern findet, nicht aus dem zerfallenen Eiweiss entstanden sein kann. Man muss also vermuten, dass das Fett von anderen Stellen des Organismus der Leber zugeführt worden ist.

Als ein Zeichen hierfür, dass die durch die Vergiftung hervorgebrachte Fettleber nicht degenerativen Ursprungs war, muss ferner hervorgehoben werden, *teils* dass die Leberzellen bei mikroskopischer Untersuchung keine Zeichen der Degeneration darboten, *teils* dass die Fettleber heilbar war, indem das Fett schnell wieder verschwand, wenn die Hunde in Hungerzustand versetzt wurden, und die Zellen zeigten sich dann völlig normal. Es muss also auch deswegen als wahrscheinlich angenommen werden, dass das Fett nicht in der Leber selbst gebildet, sondern dieser zugeführt war, und es fragt sich dann, woher das Fett kam.

ROSENFELD dachte an die Möglichkeit, dass es irgendwo im Organismus gebildet war; es könnten z. B. grosse Mengen von Eiweiss in den Muskeln zerfallen sein, und daraus wäre das Fett entstanden. Es müsste dann mehr Stickstoff im Harn als normal ausgeschieden werden, und dies war nun wirklich auch der Fall.

Nichts desto weniger konnte man der Anschauung ROSENFELD's gemäss nicht wohl denken, dass der Kohlenstoff des zerfallenen Eiweisses zur Bildung des Fettes verwendet war, da man nämlich nicht vergessen darf, dass während der Vergiftung auch eine bedeutende Glykosurie entsteht, und die Menge des ausgeschiedenen Zuckers ist so bedeutend, dass die ganze Kohlenstoffmenge des Eiweisses, wie ROSENFELD meint,[1]) notwendig verbraucht werden muss um die Zuckerproduktion zu decken.

Um nun zu beweisen, dass das Fett bei den Phloridzin-vergifteten Tieren von den anderen Fettdepoten des Organismus, dem subkutanen und paraperitonealen Fettgewebe der Leber zugeführt war, stellte ROSENFELD folgenden Versuch an.

Er liess 4 Hunde längere Zeit hungern, um dieselben so fettfrei wie möglich zu machen. Es zeigte sich indessen, dass

[1]) Diese Zuckerbildung aus Eiweiss durfte, wie man annehmen muss, das Glykogen als Zwischenglied haben. Wie ich indessen oben erwähnt habe, hat man neuester Zeit gegen die Annahme Einspruch erhoben, dass Glykogen aus Eiweiss gebildet werden kann, und experimentell zu erweisen gesucht, dass dies nicht der Fall ist. Die Beweisführung ROSENFELD's ist dann auf diesem Punkte vorläufig nicht einwandsfrei.

die Leber, wenn auch der Gewichtsverlust der Hunde 35 % des Körpergewichts betrug, doch stets eine bestimmte Fettmenge, ca. 10 %, enthielt, welche durch die Inanition zu entfernen nicht möglich war. Die Hunde wurden darauf mit Hammelfett in grossen Mengen gefüttert, und dieser Fettstoff wurde dann überall in den Depoten wie in der Leber abgelagert. Es gelang doch leicht, wenn man die Tiere aufs neue in den Hungerzustand versetzte, das Hammelfett wieder aus der Leber zu entfernen, so dass diese nun wieder nur ca. 10 % Hundefett enthielt, welche sich ursprünglich darin befunden hat. Dies wurde durch Kontrollversuche mit 2 Hunden erwiesen.

Das Resultat war also folgendes: Die Fettvorräte der Hunde enthalten nun Hammelfett, während die Leber diesen Stoff nicht enthält. ROSENFELD vergiftete danach die Hunde mit Phloridzin; die Leber wurde dann wieder stark fetterfüllt, und zeigte sich nun bei chemischer Untersuchung, dass sie ungefähr 50 % Hammelfett enthielt, nachdem die Vergiftung 2 Tage gedauert hatte.

Da die Leber vor der Vergiftung kein Hammelfett enthielt, muss dieses der Leber von anderen Depoten, welche Fett dieser Art enthielten, zugeführt worden sein, und es ist dann hierdurch bewiesen, dass die Fettleber bei Phloridzinvergiftung nicht eine Degeneration zur Ursache hat, sondern durch eine Infiltration mit Fett entstanden ist, welches während der Vergiftung aus den anderen Fettdepoten der Leber zugeführt wurde.

ROSENFELD stellte nun in entsprechender Weise über die Phosphorvergiftung Versuche an. Die Versuche ergaben dasselbe Resultat, indem es sich zeigte, dass bei Hunden, deren Depote mit Hammelfett gefüllt waren, eine Infiltration mit Hammelfett in der Leber entstand, wenn die Hunde mit Phosphor vergiftet wurden.

ROSENFELD fand ferner, dass die Fettmenge des Blutes sowohl bei der Phloridzinvergiftung als bei der Phosphorvergiftung vermehrt wurde. Im Anfang dieser letzten Vergiftung stieg die Fettmenge bis auf das zweifache der ursprünglichen Grösse an, und wurde später noch mehr vermehrt.

Man wird aus der Betrachtung dieser Untersuchungen ersehen, dass die Versuche ROSENFELD's vor denen LEBEDEFF's den Vorzug haben, dass die Lebern der Versuchstiere vor der Vergiftung so fettfrei als möglich gemacht wurden, andererseits aber benutzte LEBEDEFF das leicht nachweisbare Leinöl, einen

Fettstoff, der den Organismen der Tiere gänzlich fremd war, und dessen Bildung in denselben unter keinen Umständen denkbar war.

Dagegen unterscheidet sich das Hammelfett, das ROSENFELD benutzte, vom Hundefett nur durch einen Unterschied im Mengenverhältnis der einzelnen Triglyceride, wie dies oben erwähnt wurde.

Es kann nach den jetzt erwähnten Versuchen kein Zweifel darüber vorhanden sein, dass durch die Phloridzin- und Phosphorvergiftung eine bedeutende Vermehrung der Fettmenge des Blutes und eine Fettanhäufung in der Leber stattfindet, welche, wie man annehmen muss, durch eine Einlagerung in derselben von Fett aus dem Blute zu Stande kommt.

Wenn aber auch die Versuche zeigen, dass bei diesen Vergiftungen ein Transport von Fett nach der Leber geschieht, können dieselben doch keineswegs erweisen, dass nicht neben der starken Fettinfiltration zugleich eine Degeneration im gewöhnlichen Sinne geschehe.

Wie ich es erwähnt habe, geschieht ja bei der Phosphorvergiftung ein Zerfall des Eiweisses des Organismus, und wenn auch derselbe, wie es wiederholt von den Verfassern behauptet worden ist, zu gering ist um die ganze Fettmenge zu produciren, wäre es doch möglich, dass ein Teil des eingelagerten Fettes aus dem zerfallenden Albumin gebildet wurde.

Ich werde deshalb jetzt *eine andere Gruppe von Versuchen* erwähnen, deren Zweck es u. a. war, darüber Aufschlüsse zu geben.

Diese Versuche haben den Zweck klarzustellen, inwiefern bei der Phosphorvergiftung eine Vermehrung der gesamten Fettmenge in dem ganzen Organismus des Tieres stattfindet oder nicht.

Es ist ja selbstverständlich, dass wenn mit Sicherheit erwiesen werden kann, dass bei an Phosphorvergiftung gestorbenen Tieren sich eine absolut grössere Menge Fett findet als bei Kontrolltieren, welche unter denselben Verhältnissen leben und von demselben Alter, Gewicht und derselben Grösse sind, hierdurch der Beweis geliefert werden könnte, dass durch die Vergiftung Fett *entstehe*, welches also aus den Stoffen des Organismus gebildet sein müsse.

Es muss von vorne herein klar sein, dass solche Versuche sehr schwierig anzustellen sind; man kann ja nicht an demselben Tiere die Untersuchung machen, und Kontrolltiere zu ver-

schaffen, deren Fettmenge genau ebenso gross ist wie die der vergifteten Tiere, ist natürlich nicht möglich.

Die Versuche haben demnach auch sehr wechselnde Resultate ergeben.

Leo fand bei solchen Untersuchungen an Meerschweinchen eine Vermehrung der Fettmenge des Organismus während der Vergiftung, allein bei Untersuchungen an Ratten eine Verminderung. Um den Fehler auszugleichen, welcher dadurch entstehen musste, dass die relative Fettmenge der einzelnen Tiere verschieden sein könnte, wenn auch ihr Körpergewicht dasselbe war, benutzte Leo für andere Versuche Gruppen von Fröschen, welche insgesamt analysirt wurden.

Ich werde mich darauf beschränken, die neueste und best ausgeführte Arbeit in dieser Richtung zu erwähnen. Diese Untersuchung ist in 1899 von Athanasiu, einem Schüler Pflüger's, mitgeteilt; das Resultat der Untersuchung ist später im wesentlichen von Taylor bestätigt worden.

Athanasiu findet, dass die absolute Fettmenge der Frösche durch Phosphorvergiftung nicht verändert wird. Dagegen nimmt die Fettmenge in der Leber konstant zu. Daraus erhellt, dass die Vergiftung eine Wanderung des Fettes vom Körper nach der Leber verursacht.

Der Eiweissumsatz wird nicht beeinflusst.

Der einzige Stoff, der unzweifelhaft bei der Vergiftung stark verändert wird, und dessen Menge, besonders in der Leber, in hohem Grade abnimmt, ist das Glykogen.

Athanasiu erklärt nun den Schwund des Glykogens aus der Leber dadurch, dass teils dieser Stoff während der Vergiftung verbrennt, teils möglicherweise eine Umbildung desselben in Zucker oder Milchsäure geschieht.

Jedenfalls scheint die Annahme gar nicht möglich, dass das Glykogen in Fett umgebildet werde, denn, wie erwähnt, wurde ja durch sehr sorgfältige Untersuchungen von (im ganzen 124) vergifteten und nicht vergifteten Tieren erwiesen, dass die Totalfettmenge der Tiere nicht zunimmt, sondern sich während der Vergiftung unverändert hält, und dies zeigt also, dass kein Fett neugebildet sein kann, es sei denn dass gleichzeitig genau ebenso grosse Fettmengen, als neugebildet würden, verbrannt seien, was jedoch nicht wahrscheinlich ist.

In den Versuchen Athanasiu's wurde keine Änderung des Stickstoffumsatzes der Frösche während der Phosphorvergiftung

nachgewiesen. Es hat also kein vermehrter Zerfall von Eiweiss stattgefunden, und die gesamte Fettmenge der Tiere nahm nicht zu. Man kann somit nicht annehmen, dass eine Neubildung von Fett auf Kosten des Eiweisses stattgefunden habe, es ist, anders ausgedrückt, keine Fettdegeneration im gewöhnlichen Sinne geschehen.

Wir haben aus den nun erwähnten 2 Gruppen von Untersuchungen ersehen, dass kein Zweifel darüber bestehen kann, dass bei der Phosphor- und Phloridzinvergiftung ein Transport von Fett nach den Organen stattfindet, und dass es nicht wahrscheinlich ist, dass eine Neubildung von Fett auf Kosten des Eiweisses geschehe.

Wenn dies nun richtig wäre, und wenn die Fettanhäufung bei der fettigen Degeneration dadurch zu Stande käme, dass den Organen Fett aus den Depoten zugeführt würde, so müsste die Folge dessen sein, dass fettfreie Tiere und Menschen keine fettige Degeneration erleiden könnten, da ihre Fettdepote leer waren. Dies scheint nun auch wirklich der Fall zu sein, wie es aus *einer dritten Gruppe von Versuchen* erhellt, welche mit Inanitionstieren angestellt wurden.

Man könnte doch vermuten, dass die Inanition einen Schwund eben derjenigen Stoffe hervorbrachte, aus denen das Fett möglicherweise gebildet werden würde, und dass dies die Ursache sei, dass die Degeneration bei der Inanition ausblieb.

Die Versuche an und für sich können deshalb keine Aufklärung über die Genese der fettigen Degeneration geben, sie haben nur einen Wert, wenn sie mit den zuerst erwähnten vereint betrachtet werden, sie sind ergänzende Bestätigungen derselben, und man kann, wenn sie in diesem Lichte gesehen werden, sagen, dass sie die Anschauung Rosenfeld's stützen.

Die ersten Beobachtungen dieser Art sind, wie ich glaube, vom Veterinärpathologen Leisering in 1854 mitgeteilt worden. Leisering hatte zur Untersuchung 4 Hühner erhalten, von denen man vermutete, dass sie an Phosphorvergiftung gestorben waren, was auch durch die Untersuchung bestätigt wurde. Bei zwei dieser Hühner wurden sehr starke fettige Degenerationen in der Leber und in den Nieren nachgewiesen, während solche Veränderungen bei den zwei anderen völlig fehlten. Diese letzteren waren indessen ausserordentlich mager, während die beiden zuerst erwähnten nebst der fettigen Degeneration starke Fettanhäufung in den Depoten auswiesen. Leisering vermutete nun, dass die

fettige Degeneration bei den fetten Tieren einer Umlagerung des subkutanen Fettes in die Leber zu verdanken sei, während bei den mageren keine solche Umlagerung habe stattfinden können, da bei diesen kein Fett in den Depoten sich fand. LEISERING betrachtete deshalb die Fettanhäufung in der Leber bei Phoshporvergiftung als eine Infiltration. Es muss in diesem Zusammenhang in Erinnerung gebracht werden, dass auch RINDFLEISCH ungefähr zu derselben Zeit annahm, dass bei der Phthisis und anderen Krankheiten eine Fettleber dadurch entstehen könne, dass das Fett vom subkutanen Gewebe nach der Leber wandere. Es ist in der That die Hypothese LEISERING's, welche 1897 wieder von ROSENFELD geäussert wurde. Die Arbeit ROSENFELD's enthält dieselben Beobachtungen wie die LEISERING's. ROSENFELD stellte die Versuche mit Hühnern an, die mit Phosphor vergiftet wurden. Bei Inanitionstieren konnte hierdurch keine Fettleber hervorgebracht werden, während eine solche sich bei Kontrolltieren fand, die in natürlichem Ernährungszustand waren. LINDEMANN, der die Versuche ROSENFELD's an Tauben nachgemacht hat, hebt hervor, dass es nur anscheinend bei makroskopischer Betrachtung ist, dass die fettige Degeneration bei den Tauben fehle, die in Inanition gewesen sind, dass die fettige Degeneration aber mit Leichtigkeit durch mikroskopische Untersuchung nachgewiesen werden kann, und dass dieselbe sich dann nicht als weniger ausgesprochen bei den mageren als bei den nicht abgemagerten Tieren zeigt. Da ROSENFELD nicht angegeben hat, inwiefern bei seinen Versuchen eine mikroskopische Untersuchung angestellt wurde, ist LINDEMANN geneigt anzunehmen, dass dies nicht der Fall gewesen, und dass die abgemagerten Hühner in ROSENFELD's Versuchen dann möglicherweise doch Fettablagerungen in der Leber gehabt haben, obgleich dies nicht bei makroskopischer Untersuchung zu sehen war.

Ich muss dann hier bemerken, dass auch ich die Versuche ROSENFELD's nachgemacht habe, und dass ich vollständig seine Resultate bestätigen kann. Es gelang mir nicht, in der Leber, den Nieren, dem Herzen phosphorvergifteter Hühner im Hungerzustand eine fettige Degeneration weder durch makroskopische noch durch mikroskopische Untersuchung nachzuweisen, während eine solche bei Tieren in normalem Ernährungszustand konstant vorhanden war. Ich habe ferner die Gelegenheit gehabt noch eine Reihe Untersuchungen ähnlicher Art

anzustellen, welche ich hier referiren werde, da sie mir der Auffassung ROSENFELD's eine grössere Bedeutung zu geben scheinen, indem sie mit einem Bakteriengift vorgenommen sind.

Die Versuche wurden an Kaninchen, die mit Diphtherietoxin vergiftet wurden, angestellt.

Wenn man den Kaninchen Diphtherietoxin intravenös injicirt, sterben diese Tiere mit ausgesprochener fettiger Degeneration in der Leber, dem Herzen und den Nieren, wie dies von ROUX, YERSIN und anderen Untersuchern nachgewiesen wurde. Dies wurde auch durch meine Versuche bestätigt, und es zeigte sich, dass diese Veränderung bei einer Reihe von Tieren konstant vorhanden war, welche innerhalb eines Zeitraumes nach der Injektion starben, welcher von 17 Stunden bis zu 7 Tagen wechselte. Dies war dagegen nicht der Fall bei Kaninchen, welche vor der Injektion 13—16 Tage in Hungerzustand gewesen waren, und dadurch 28—44 % ihres ursprünglichen Körpergewichts verloren hatten.

Während die Leber bei den vergifteten Tieren, die nicht auf Inanition gesetzt gewesen waren, eine sehr bedeutende fettige Degeneration zeigte, von hellgelber, schmutziggelbbrauner Farbe, mürbe und geschwollen war, war dieselbe bei den hungernden Tieren konstant fest, dunkel und blaubraun ohne irgendwelches Zeichen einer fettigen Degeneration.

Dementsprechend zeigte die mikroskopische Untersuchung sehr bedeutende Mengen von Fett in den grossen schmutziggelben Lebern sowie bedeutende Fettanhäufungen im Herzen und in den Nieren, während sich bei den Inanitionstieren nur äusserst unbedeutende, zerstreute Fettmengen in der Leber und keine Spur von Fett im Herzen und in den Nieren fanden. Der Unterschied der Resultate in den beiden Versuchsreihen geht aus den beigefügten Bildern hervor (vergl. Taf. II), welche das makro- und mikroskopische Aussehen der Leber beziehungsweise bei einem abgemagerten und einem nicht abgemagerten Tiere von ungefähr demselben Gewicht darstellen, welchen dieselbe Dosis Toxin (pr Kilo) injicirt worden war, und die ungefähr zu derselben Zeit starben.

Ausser diesen experimentellen Untersuchungen, welche erweisen, dass sehr stark abgemagerte Tiere keine fettige Degeneration bekommen, giebt es einzelne klinische Beobach-

tungen, welche zeigen, dass dasselbe beim Menschen der Fall sein kann.

Die sogenannte atrophische fettarme Form der Phosphorleber wird nicht nur bei Individuen, welche in späten Stadien der Phosphorvergiftung sterben, sondern nach v. Starch auch bei sehr abgemagerten Individuen gefunden. Lebedeff erwähnt einen solchen Fall aus der Klinik Kussmaul's, wo die Leber eines in hohem Grade abgemagerten Patienten kein Fett enthielt. In diesem Zusammenhang muss gleichfalls eine Beobachtung von Thiemich erwähnt werden, welcher fand, dass bei Gastroenteritis der Kinder eine Fettleber entsteht, wenn die Kinder noch einen Panniculus adiposus haben, dass diese Veränderung der Leber aber bei Kindern, die äusserst abgemagert sind, ausbleibt.

Thiemich fand ferner durch chemische Untersuchungen des subkutanen Fettes und des Leberfettes bei den nicht abgemagerten Kindern, dass es als wahrscheinlich betrachtet werden musste, dass das Fett der Leber dieser von den Depoten im subkutanen Gewebe zugeführt worden und nicht durch die Aufnahme des Nahrungsfettes entstanden war.

Man kann sich, wie oben erwähnt, kaum denken, dass durch eine Umbildung des Eiweisses der Organe, Fett von genau derselben Zusammensetzung entstehe, als dasjenige, das sich eben zu derselben Zeit in den Depoten findet.

Wenn sich deshalb bei akuter fettiger Degeneration in einem Organ dieselben Fettsäuren und Triglyceride derselben Zusammensetzung und in demselben Mengenverhältnis wie in den Depoten findet, — spricht dies dafür, dass ein Transport nach dem betreffenden Organ stattgefunden hat, in derselben Weise wie es Rosenfeld durch die oben erwähnten Versuche erwies.

Von Untersuchungen über die Zusammensetzung des Fettes in pathologisch veränderten Organen giebt es ausser denen Thiemich's nur eine einzelne von Lindemann. Lindemann fand recht bedeutende Unterschiede zwischen dem Fett in fettig degenerirten und normalen Herzen; diese Arbeit kann jedoch nicht völlig verwertet werden um die vorliegende Frage zu beleuchten, da keine vergleichende Untersuchungen vom Fett des Herzens und der Depote bei den betreffenden Individuen unternommen wurden.

Auch die Untersuchungen TAYLOR's über das Fett der Niere Cantharidin-vergifteter Katzen sind in derselben Beziehung mangelhaft. Wenn wir auch naturgemäss annehmen müssen, dass das Fett in der Regel in unveränderter Gestalt umgelagert wird, ist die Möglichkeit aber doch nicht auszuschliessen, dass gewisse Bestandteile des Fettes unter besonderen Umständen leichter als andere umgelagert wurden, und dass dadurch eine Übereinstimmung zwischen der Zusammensetzung des Fettes in den Depoten und in den Organen nicht zu Stande kommen könnte, wie dies von THIEMICH erwähnt ist.

Wenn auch die oben erwähnten Untersuchungen es wahrscheinlich gemacht haben, dass die allgemeine Auffassung der fettigen Degeneration — dass das Fett aus Eiweiss gebildet wird — nicht stichhaltig ist, so ist es jedoch nicht erwiesen, dass ausser der Fettinfiltration in den Organen auch eine fettige Degeneration anderen Ursprunges — nämlich eine Neubildung von Fett auf Kosten anderer Stoffe als des Albumins geschehen könnte. Man könnte sich denken — wie früher erwähnt — dass das Fett aus Kohlehydraten oder möglicherweise aus Lecithin gebildet werde.

Ob die Kohlehydrate für die pathologische fettige Degeneration von Bedeutung sind, ist noch nicht aufgeklärt.

Auch die Bedeutung des Lecithins ist nur sehr wenig untersucht. Es ist wohl kaum zu bezweifeln, dass die pathologischen Fettanhäufungen in den nervösen Organen, welche bedeutende Mengen von Lecithin und Protagon enthalten, hauptsächlich durch eine Spaltung dieser Stoffe zu Stande kommen, wie es von COHNHEIM hervorgehoben wurde und auch allgemein angenommen wird.

Allein es wäre ja nicht unmöglich, dass ähnliche Spaltungen auch in anderen Organen stattfinden könnten, wenn man auch annehmen müsste, dass der Prozess hier wegen des weit geringeren Lecithingehaltes der Organe in weit geringerer Ausdehnung vor sich gehe. Die Nebenniere enthält doch bedeutendere Mengen desselben, was vielleicht mit dem Reichtum dieses Organs an nervösem Gewebe zusammenhängt.

Wenn wir also auch nicht vergessen dürfen, dass bei der sogenannten fettigen Degeneration vielleicht aus Lecithin Fett

gebildet werden kann, ist es doch nicht aufgeklärt, welche Bedeutung man dieser Möglichkeit beilegen kann.

Es liegen einzelne Untersuchungen über das Verhältnis des Lecithins in fettig degenerirten Organen vor. LEO fand z. B., dass die Lecithinmenge bei phosphorvergifteten Säugetieren nicht beeinflusst wurde, sondern sich fast unverändert hielt, während STOLNIKOW bei phosphorvergifteten Fröschen das Lecithin vermehrt fand. STOLNIKOW nahm an, dass die Fettanhäufung in den Organen bei der Vergiftung vorzugsweise auf einer Zunahme des Lecithins und Spaltung desselben beruhe. Seine Untersuchungen waren wesentlich histologischer Art, allein den Schlüssen, welche er aus denselben zieht, lege ich keine grosse Bedeutung bei, u. a. weil die benutzte Technik jetzt nicht mehr als einwandsfrei angesehen werden kann.

HEFFTER fand sowohl bei phosphorvergifteten Menschen als auch bei Versuchstieren die Lecithinmenge in der Leber ungefähr bis zur Hälfte der normalen Grösse herabgesetzt, und die Verminderung war in Fällen, in denen die fettige Degeneration sehr bedeutend war, am stärksten ausgesprochen. (LINDEMANN zufolge fand CARBONE bei Hunden, dass das Lecithin abnahm, wenn die Hunde mit einer bedeutenden Dosis Phosphor vergiftet wurden, während dasselbe zunahm, wenn die Dosis klein, oder unverändert blieb, wenn die Dosis mittelgross war).

Die meisten hierher gehörigen Untersuchungen sind in der oben erwähnten Arbeit von ATHANASIU mitgeteilt. Nach seiner Angabe wird die Lecithinmenge bei der Phosphorvergiftung nicht verändert, sondern hält sich unverändert bei den vergifteten Tieren.

Zu einem ähnlichen Resultat ist KREHL durch Untersuchungen fettig degenerirter Herzen von stark anämischen Patienten und von einem Patienten mit Phosphorvergiftung gelangt. Die Lecithinmenge war fast dieselbe als bei gesunden oder zeigte nur sehr kleine Abweichungen.

KREHL fand ferner durch die Untersuchung einer grossen Reihe von Herzen, dass keine Relation zwischen der Fettmenge und der Lecithinmenge besteht, und nimmt deshalb an, dass das Lecithin keine bedeutende Rolle bei der Genese der fettigen Degeneration spielt, und jedenfalls nur in geringerem Grade zur Anhäufung des Fettes beitragen kann.

Die Untersuchungen über die Bedeutung des Lecithins bei der fettigen Degeneration haben also wechselnde Resultate ergeben und können noch bei weitem nicht als abgeschlossen betrachtet werden.

Gesammeltes Resultat. Der Mechanismus der fettigen Degeneration.

Das Resultat der Untersuchungen, welche durchgeführt sind um die Genese der fettigen Degeneration aufzuklären, ist somit in Kürze folgendes:

Es ist nicht bewiesen und scheint nicht wahrscheinlich, dass bei der pathologischen fettigen Degeneration auf Kosten des Eiweisses eine Neubildung von Fett stattfindet.

Es muss dagegen als erwiesen angesehen werden, dass die Fettanhäufung in den Organen, jedenfalls zum wesentlichen Teil dadurch bedingt wird, dass die Organe mit Fett infiltrirt werden, Fett aus dem Blute aufnehmen. Das Fett kann dem Blute aus den Depoten abgegeben werden. Es ist möglich, dass auch durch eine Umbildung von Kohlehydraten und Lecithin Fett angehäuft werden kann.

Es muss daran erinnert werden, dass die besten Versuche, die diese Auffassung stützen, mit Phosphor und Phloridzin angestellt sind, und dass man nicht ohne weiteres die Auffassung als eine für alle Formen fettiger Degeneration geltende ansehen darf; doch scheinen mehrere Umstände hierzu zu berechtigen, und SANTESSON hat die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass das Verhältnis auch bei der Benzolvergiftung, bei den Vergiftungen mit Arsenik, Antimon, Jodoform, Thymol, Terpentinöl u. s. w. wahrscheinlich ganz dasselbe ist, wenn auch entscheidende Untersuchungen noch nicht vorliegen; auch meine Versuche mit Diphtherietoxin deuten nach derselben Richtung hin.

Ich werde nun ganz kurz klarzulegen suchen, wie die Lehre ROSENFELD's in zahlreichen Punkten mit den früher erwähnten Anschauungen gut übereinstimmt. Unter der Voraussetzung, dass die sogenannte fettige Degeneration in der That hauptsächlich eine Infiltration ist, würde, unserm jetzigen Wissen zufolge,

erstens eine natürliche Analogie zwischem dem Ursprung des Fettes im Organismus unter pathologischen und physiologischen Verhältnissen vorhanden sein; die Bildung des Fettes aus Eiweiss würde dann unter keinen Umständen möglich sein.

Dass das Fett bei der sogenannten fettigen Degeneration wandere, umgelagert werden kann, ist ferner dem Vorgang entsprechend, welcher unter physiologischen Verhältnissen vor sich geht, wenn der Organismus nicht genügende Nahrung erhält. Das Fett wird dann aus den Depoten durch das Blut den anderen Geweben des Organismus zugeführt, indem der Fettgehalt des Blutes sehr bedeutend ansteigt, wie dies von SCHULZ erwiesen worden ist. Das Fett der Depote wird also bei Inanition in den Depoten selbst nicht völlig verbraucht, sondern das Fett wird umgelagert, es wandert um anderswo im Organismus verbrannt zu werden.

Unter der erwähnten Voraussetzung ist es zweitens vollkommen selbstverständlich, dass sehr oft eine so vollständige Übereinstimmung zwischen den makroskopischen sowie den mikroskopischen Erscheinungen bei der Fettinfiltration und der fettigen Degeneration besteht; es würde leichter verständlich werden, wenn die Funktion der fettig degenerirten Organe in gewissen Fällen unbeschädigt erscheint, und dass die Degeneration zuweilen schnell zurückzugehen scheint ohne nachweisbare Spuren zu hinterlassen.

Auch mit Rücksicht auf die Verteilung der Degeneration würden einzelne Punkte leichter verständlich werden; so würde es nicht länger Wunder nehmen, dass die Degeneration so ausserordentlich häufig die Intima der Gefässe angreift, da das Fett ja aus dem Blute in den Organen abgelagert wird. Ferner könnte man vielleicht annehmen, dass das überwiegende Vorkommen der Degeneration in der Leber der grossen Fettmenge, welche mit dem Blute dieses Organ passirt, zu verdanken wäre; hier sind jedoch wahrscheinlich auch andere Umstände beachtenswert, wie ich dies unten berühren werde.

Wir werden nun zur Betrachtung des *Mechanismus der fettigen Degeneration* übergehen.

Wir haben gesehen, dass die Zellen bei dieser Veränderung mit Fett infiltrirt werden, Fett aus dem Blute aufneh-

men. Was bedingt nun die vergrösserte Fähigkeit der Zellen Fett anzuhäufen?

Man könnte sich im voraus mehrere Möglichkeiten denken, teils dass die Fähigkeit der Zellen Fett zu verbrennen vermindert, und das Fett deshalb in grösseren Mengen als normal abgelagert wurde, teils dass die Zellen eine besondere chemotaktische Fähigkeit das Fett anzuziehen erhalten hatten, und deshalb mehr, als sie verbrennen könnten, aufnähmen. Diese beiden Möglichkeiten könnten ferner vereint sein. Man hat besonders früher der herabgesetzten Fettverbrennung für die Genese der fettigen Degeneration eine nicht geringe Bedeutung beigemessen. Die Degeneration tritt ja oft in Organen ein, deren Blutzufuhr gering ist, ferner bei venöser Stauung und bei anämischen Zuständen, wo das Blut bedeutende Veränderungen erlitten hat. Die verminderte Blutzufuhr oder abnorme Beschaffenheit des Blutes kann dann, wie man sich denken könnte, eine Herabsetzung der Fettverbrennung in den Zellen verursachen.

Neuere Untersuchungen haben doch erwiesen, dass die Verbrennungsprozesse bei schweren Anämien nicht notwendig abnehmen, und dass es nicht als unzweifelhaft betrachtet werden kann, dass bei diesen Zuständen oder bei Stauung den Zellen der Organe verminderte Mengen von Sauerstoff zugeführt werden (von NOORDEN). Wir wissen ebenso wenig, ob durch die sogenannten Blutgifte Sauerstoffmangel eintritt, indem die Totalverbrennung in normalem Umfange selbst bei der Einwirkung eines Giftes wie Kohlenoxyd vor sich geht (BOCK). Es scheint demnach, dass man der Herabsetzung der Totalverbrennung im Organismus für die Genese der fettigen Degeneration keine entscheidende Bedeutung beilegen kann; allein die Möglichkeit ist doch nicht auszuschliessen, dass in denjenigen Organen, welche eine fettige Degeneration erlitten haben, die Verbrennung herabgesetzt sein könne, indem sich die Totalverbrennung dadurch auf derselben Höhe halte, dass in anderen Organen gleichzeitig mehr als unter normalen Verhältnissen verbrenne.

Die andere Möglichkeit war die, dass die Zellen unter dem Einfluss der schädlichen Einwirkung — am häufigsten einer Intoxikation, da eine solche wie bekannt ganz ausserordentlich allgemein von fettiger Degeneration begleitet wird — eine besondere chemotaktische Fähigkeit zur Fettanhäufung erwerben sollten.

Lubarsch ist ein Anhänger dieser Hypothese, indem er vermutet, dass die beschädigten Zellen das Fett so zu sagen aus dem Blute niederschlagen, und schlägt deshalb die Benennung Fettpräcipitation vor.

Wenn dies der Fall wäre, würde z. B. die Thatsache, dass die Leber vorzugsweise vor anderen parenchymatösen Organen von der fettigen Degeneration betroffen wird, sich dadurch erklären lassen, dass die Zellen der Leber bekanntlich in ganz besonderem Grade die Fähigkeit besitzen, Giftstoffe zu binden oder zu destruiren, und dadurch, wie man sich denken könnte, besonders geignet werden das Fett aus dem Blute niederzuschlagen.

Einen Beweis für diese Anschauung giebt es jedoch nicht — und es ist deshalb nötig zu gestehen, dass wir in der That augenblicklich keine Kenntnis der Veränderung haben, welche die Fähigkeit der Zellen Fett anzuhäufen bedingen würde.

Eines erscheint doch sicher, dass es eine notwendige Bedingung des Zustandekommens der fettigen Degeneration ist, dass die Zelle *lebt*, denn die Degeneration findet in völlig abgestorbenen Zellen nicht statt, wie z. B. Cohnheim & Litten in Nieren nachgewiesen haben, welche nach der Ligatur der Art. renalis nekrotisch geworden sind.

Im übrigen wissen wir sehr wenig davon, welch' grobe Läsionen der Zelle nötig sind um die Fettaufnahme unmöglich zu machen. Untersuchungen von Lindemann scheinen dafür zu sprechen, dass stark beschädigte Zellen nicht fettig degeneriren können, indem es nicht gelang durch Einwirkung verschiedener Gifte auf die Nieren von Kaninchen, deren Nierengewebe im voraus durch Vergiftung mit Chromsäure stark beschädigt war, eine fettige Degeneration hervorzurufen.

Dass die fettige Degeneration dagegen unschwer in Zellen entstehen kann, welche keine morphologische Veränderungen darbieten, habe ich im obigen wiederholt erwähnt.

Wir wissen also nur wenig über die Rolle, die die mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen der Zellen für das Entstehen der fettigen Degeneration spielen. Man kann deshalb nicht unerwähnt lassen, dass das umgekehrte möglicherweise der Fall sein könne, dass es die Fettanhäufung selbst sei, welche die Veränderungen der Zellenbestandteile verursache; dies ist jedoch aus mehreren Gründen nicht wahrscheinlich.

Wenn z. B. das Fett bei Phloridzinvergiftung aus der fettig degenerirten Leber verschwindet, zeigen die Zellen derselben sich wieder normal, wie es ROSENFELD hervorgehoben hat.

Bei Erysipelaspatienten, die schnell der Infektion erliegen, findet sich keine fettige Degeneration der Leber sondern nur anderartige Veränderungen der Zellen. Sowie aber der Verlauf weniger schnell ist, tritt dagegen zugleich fettige Degeneration der Zellen ein (WIDAL). Es würde keine Schwierigkeiten machen fernere Beispiele zu finden, welche das Verhältnis illustriren, dass die Fettanhäufung den Veränderungen in den Kernen und dem Protoplasma der Zellen am öftesten nicht vorausgeht sondern folgt, wie dies auch ursprünglich von VIRCHOW und anderen Untersuchern behauptet wurde.

Ich werde noch einmal darauf zurückkommen, dass augenblicklich in der That die Annahme einer dritten Möglichkeit am meisten berechtigt zu sein scheint, die nämlich, dass die starken degenerativen Veränderungen der Zelle nur andere und beigeordnete Wirkungen derselben Ursache sind, welche die Fettanhäufung verursacht hat.

Ich soll jetzt zur Betrachtung des Verhältnisses der Fettdepote und des Blutes bei der fettigen Degeneration übergehen. Die Zellen nehmen ja das Fett vom Blute auf, und der gewöhnliche Fettinhalt des Blutes muss in zahlreichen Fällen als hinreichend angesehen werden um das Material für die Fettablagerung abzugeben, wie es natürlich vor allen Dingen bei wenig intensiven lokalen Fällen von fettiger Degeneration vorkommt. Dass dagegen in anderen Fällen eine Abgabe des Fettes von den Depoten an das Blut geschieht, ist, wie erwähnt, was die Phosphor- und Phloridzinvergiftungen betrifft, experimentell nachgewiesen worden. Ein Schwund des Fettes der Depote ist auch durch direkte Beobachtung nachgewiesen worden. LINDEMANN hat die sogenannten Fettkörper der Frösche unter physiologischen Verhältnissen und bei Phosphorvergiftung verglichen. Die Fettkörper, welche einige der bedeutsamsten Fettdepote dieser Tiere sind, zeigten sich in normalem Zustande als stark fettgefüllte Peritonealfalten, während dieselben bei den vergifteten Fröschen sehr klein und schlaff waren; und während sie bei mikroskopischer Untersuchung unter normalen Verhältnissen stark fettgefüllte Bindegewebe-

zellen enthalten, fand man, dass diese bei der Vergiftung die Zeichen einer rapiden und starken Fettatrophie darboten, indem sie stark vermindert wurden, und nunmehr nur kleine, nicht zusammenfliessende Fettröpfchen enthielten, wie dies bei natürlicher Fettresorption zu sehen ist.* Auch im Knochenmark eines mit Phosphor vergifteten Kaninchens fand LINDEMANN dieselben Erscheinungen.

Beobachtungen von Menschen zeigen gleichfalls, dass in einer Reihe von Krankheiten, die von fettiger Degeneration begleitet werden, nicht selten vom Knochenmark Fett abgegeben wird. Das gelbe fettreiche Mark der Röhrenknochen erwachsener Individuen wird bekanntlich bei mangelhafter Ernährung oder Inanition in fettarmes oder fettfreies lymphoides, rotes oder geleeähnliches Mark verwandelt. Ein ähnlicher Fettschwund kann nebst Veränderungen anderer Art in einer Reihe von Krankheiten sehr verschiedenen Ursprungs beobachtet werden.

Besonders ausgesprochen findet sich diese Erscheinung bei chronischen Krankheiten, wie bekannt namentlich bei den schweren Anämien und der Leukämie, ferner bei Carcinom und Tuberkulose. Allein auch bei akuten Krankheiten, die von fettiger Degeneration begleitet werden, können solche Veränderungen nicht selten beobachtet werden. Lymphoides, fettarmes oder fettfreies Knochenmark ist z. B. bei Vergiftung mit Phosphor- und Mineralsäuren, ferner bei Pneumonie, Typhus und Diphtherie, bei septischen Zuständen beobachtet worden. Experimentelle Untersuchungen haben erwiesen, dass diese Veränderungen auch durch Vergiftung mit Arsenik sowie bei wiederholten Venæsektionen vorkommen.

Bei mehreren der genannten Krankheiten (doch nicht bei den schweren Anämien) können wir ferner nicht selten einen Schwund des subkutanen Fettgewebes beobachten, und es fehlt nicht an Beobachtungen, welche zeigen, dass auch bei diesen Zuständen, welche häufig von fettiger Degeneration begleitet sind, dem Blute Fett aus den Depoten abgegeben wird. Dies braucht sich natürlich nicht durch eine nachweisbare Vermehrung der Fettmenge des Blutes zu erkennen zu geben, denn selbst eine sehr geringe Zunahme derselben (z. B. von 0,6—0,7 %) würde, wenn sie von einiger Dauer wäre, einen ziemlich bedeutenden Fettransport von den Depoten ermöglichen. Es ist indessen nicht nur, wie erwähnt, experimentell erwiesen, da bei Zuständen, die von fettiger Degeneration begleitet sind,

eine sehr bedeutende Zunahme der Fettmenge des Blutes zu finden ist, sondern es liegen auch Beobachtungen an Menschen vor, welche dasselbe zeigen. Mat hat bei Phosphorvergiftung nachgewiesen, dass auf dem Blute Fettropfen schwammen, und PUPPE hat bei einer solchen Vergiftung Fettembolien gefunden. Auch ich habe in einem solchen Falle Fettembolie gesehen. Die beigefügte Zeichnung (Taf. II, Fig. 5) illustrirt, wie grosse Fettmengen dann im Blute zu beobachten sind. Diese Erscheinung ist ebenfalls bei benzolvergifteten Kaninchen gesehen worden (SANTESSON). Man hat ferner bei Alkoholismus, Kohlenoxydvergiftung und Tuberkulose lipämische Zustände nachgewiesen.

Man hat vermutet, dass eine Lipämie dadurch verursacht sein könnte, dass die Fähigkeit des Organismus Fett zu verbrennen herabgesetzt sei, so dass der Organismus mehr aufnehme, als derselbe verbrennen und ablagern könne, — das Blut würde dann, wie man denken könnte, zu einer gewissen Zeit überfüllt werden. Davon wissen wir doch nichts bestimmtes. Eine Lipämie dieser Art würde dann nicht durch eine Abgabe von den Depoten verursacht sein. Wir können dagegen nicht bezweifeln, dass eine Vermehrung der Fettmenge des Blutes bei der fettigen Degeneration von einer Abgabe von den Depoten hervorgerufen sei, wie ich dies darzuthun gesucht habe. Wie kommt nun diese Abgabe zu Stande, was ist die Ursache derselben?

Unter physiologischen Verhältnissen wird, wie ich es erwähnt habe, Fett von den Depoten abgegeben, wenn die Ernährung des Organismus mangelhaft ist oder bei völliger Inanition. Es geschieht dann ein Transport von Fett aus den Depoten nach den Geweben, wo die Verbrennung stattfindet, und die Triebkraft, die das Fett in Bewegung setzt, ist der Bedarf des Organismus.

Der Transport des Fettes geschieht durch das Blut, dessen Fettmenge dann bedeutend ansteigen kann.

Welches ist nun das Verhältnis bei der fettigen Degeneration?

Man könnte sich zwei Möglichkeiten denken.

Die Abgabe könnte erstens völlig identisch mit oder analog der Abgabe bei mangelhafter Ernährung sein. Bei langwierigen Krankheiten, wo die Ernährung des Organismus bedeutenden Schaden erleidet (wie bei Carcinom), würde die Her-

absetzung der Ernährung an und für sich eine Abgabe verursachen können. Es wäre ferner möglich, dass die fettig degenerirten Organe in so grosser Ansdehnung Fett aus dem Blute aufnähmen, dass dieser Verlust nicht allein durch die Resorption aus dem Darme ersetzt werden könnte, sondern einen Eingriff in den Fettvorrat der Depote nötig machte. Ob ein solcher Vorgang wirklich möglich ist, wissen wir nicht.

Die zweite Möglichkeit, die die Fettabgabe erklären könnte, würde die sein, dass die Noxe, welche die fettige Degeneration verursacht, gleichzeitig eine direkte aktive Einwirkung auf die Depote hätte und unabhängig vom Bedarf des Organismus oder der degenerirten Organe Fett anzuhäufen, direkt das Fett in Bewegung setzte. Wenn dies der Fall wäre, könnte das Blut mit Fett überfüllt werden, und dass dies nun wirklich auch stattfinden kann, ist oben erwähnt. Es darf natürlich doch nicht vergessen werden, dass eben bei den schweren Vergiftungen, bei denen die Fettmenge des Blutes sehr stark erhöht sein kann, eine vollständige oder unvollständige Inanition vorhanden sein kann, welche selbstverständlich auch zur Wanderung des Fettes beitragen kann.

Man hat die Ursache dieser vermuteten aktiven Einwirkung auf die Depote in der Leichtigkeit gesucht, mit welcher gewisse Stoffe, wie Phosphor, Terpentinöl und Benzol in physikalische oder chemische Verbindung mit Fett eintreten. Möglicherweise könnten doch auch andere Verhältnisse eine Rolle spielen, nämlich die ausgedehnten, ecchymotischen Blutungen, die gewöhnlich bei diesen Vergiftungen wie bei zahlreichen anderen Krankheiten, welche eine fettige Degeneration verursachen, wie Infektionen und anämischen Zuständen, zu sehen sind. Wir wissen ja von den Verhältnissen bei Fettembolie, dass solche Blutungen in fettreichem Gewebe einen so bedeutenden Übergang von Fett ins Blut verursachen, dass sogar tötliche Fälle von Embolie entstehen können, wie dies bei fetten geisteskranken Patienten beobachtet ist, welche sich Kontusionen der Haut und des subkutanen Gewebes zugezogen hatten.

Im übrigen wissen wir nichts von den Ursachen, die eine Fettabgabe aus den Depoten hervorrufen können.

Wir haben keine Anhaltspunkte für die Annahme, dass die Fettabgabe allein und eine daraus entstehende Erhöhung der Fettmenge des Blutes an und für sich eine fettige Dege-

neration der Organe bewirken könnte; denn es ist nicht bewiesen, dass eine solche Degeneration unter solchen Umständen konstant eintritt, in denen eine Lipämie der wesentlichste pathologische Prozess und keine allgemeine Erkrankung vorhanden ist, wie dies z. B. bei Fettembolie traumatischen Ursprungs der Fall sein kann. Dagegen ist es selbstverständlich möglich und wahrscheinlich, dass der Fettreichtum des Blutes die Entwickelung der fettigen Degeneration begünstigt.

Wir sind deshalb bei unserer jetzigen Kenntnis des Mechanismus der Entstehung der fettigen Degeneration gezwungen, auf die erhöhte Fähigkeit der Zellen Fett anzuhäufen das Hauptgewicht zu legen.

Schluss. Die Bedeutung der fettigen Degeneration für das Leben des Organismus.

Wie es nun dargestellt ist, geschieht also in gewissen Fällen fettiger Degeneration eine Wanderung des Fettes von den Depoten nach den Organen. Wie ich es erwähnt habe, wurde ein solcher Vorgang schon 1867 von RINDFLEISCH erwähnt, welcher demselben den Namen Fettmetastase gab, eine Benennung, deren Anwendung auch dem jetzt üblichen pathologisch-anatomischen Sprachgebrauch gemäss berechtigt ist.

Es könnte uns Wunder nehmen, dass ein solcher Prozess bei der Entstehung einer pathologischen Gewebsmetamorphose eine Rolle spielen kann, allein der Ursprung der fettigen Degeneration aus einer Wanderung des Fettes entbehrt wahrscheinlich nicht der Analogien. So werde ich die eigentümlichen Fälle von Verkalkung in Erinnerung bringen, die schon 1855 von VIRCHOW unter dem Namen Kalkmetastase beschrieben wurden. VIRCHOW fasste in diesen Fällen die Kalkablagerungen in den Organen als metastatische Gewebsinfiltrationen mit Kalk aus dem Blute auf, welches mit Kalk aus den kranken Knochen überfüllt worden ist, deren Kalk durch ausgedehnte destruirende Knochenleiden (Karies, Nekrose, Sarkom etc.) frei geworden war. Diese Auffassung wurde sofort allgemein angenommen, und es muss zugestanden werden, dass eine solche Erklärung stets als wahrscheinlich betrachtet werden muss, wenn diese Fälle auch noch einer vollständigen Erklärung entbehren. In derselben Weise hat man die Kalkablagerungen erklären wollen,

welche sich nicht selten bei an Sublimatvergiftung gestorbenen Individuen finden. Auch diese Verkalkungen sind wie die Verkalkung während der Senilität als Metastasen aufgefasst worden. Ob diese Betrachtung berechtigt ist, scheint doch sehr zweifelhaft, und es ist nicht bewiesen, dass diese Verkalkungen nicht ausschliesslich auf Kosten des gewöhnlichen Kalkinhaltes des Blutes entstehen können, ohne dass in den Kalkdepoten des Organismus, dem Knochengewebe, Eingriffe gemacht werden. Um das Problem der Kalkmetastase endgültig zu lösen sind Untersuchungen des gesamten Kalkstoffwechsels der Individuen erforderlich — Untersuchungen, die nicht nur die Kalkeinnahme sondern auch die Ausgabe bestimmen, welche ja teils mit dem Urin, teils und zum wesentlichsten Teil durch den Darm geschieht. Von solchen Untersuchungen liegt nur eine einzige vor (von NOORDEN und BELGARDT), welche die Frage doch nicht erledigt hat.

Unter anderen Gewebsmetamorphosen, bei denen eine Umlagerung der Stoffe stattfindet, die unter normalen Verhältnissen im Organismus enthalten sind, ist die amyloide zu nennen. Der amyloide Stoff besteht ja, wie sich dies bei den Untersuchungen KRAWKOW's gezeigt hat, aus Chondroitinschwefelsäurealbuminat, und SCHMIEDEBERG hat die Hypothese aufgestellt, dass die Entstehung der Amyloidmetamorphose dadurch bedingt sei, dass der Knorpel und einzelne andere Gewebe, welche unter normalen Verhältnissen Chondroitinschwefelsäure und amyloidähnliche Verbindungen enthalten, diese Stoffe abgeben, welche darauf in den Organen angehäuft werden. Wir müssen um diese Hypothese anzunehmen und mit Recht von einer Metastase sprechen zu können, hier den Beweis dafür fordern, dass die Amyloidmetamorphose nicht ausschliesslich auf Kosten der Chondroitinschwefelsäuremenge zu Stande kommt, welche unter normalen Verhältnissen im Blute cirkulirt.

Es ist also die Möglichkeit vorhanden, dass wir in gewissen Fällen die amyloide Veränderung als durch eine Wanderung eines im normalen Organismus vorhandenen Stoffes verursacht auffassen können, allein auch für andere Metamorphosen ist diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen. So werde ich diejenige Form der Glykogendegeneration, die in einigen Kanälchen der Nieren bei Diabetespatienten vorkommt, und die Pigmentmetamorphose in Erinnerung bringen. Dass gewisse Formen von

melanotischem Pigment wandern und heteropisch abnorme Pigmentirungen bedingen können, scheint ja durch Beobachtungen an Tieren und Menschen unzweifelhaft konstatirt zu sein,

Hieraus erhellt, dass die Wanderung des Fettes bei der sogenannten fettigen Degeneration Analoga unter den übrigen Gewebsmetamorphosen nicht zu entbehren scheint, allein eine wie grosse Bedeutung solche Wanderungen von Stoffen bei der Entstehung dieser Metamorphosen haben, entzieht sich noch der Beurteilung.

Schliesslich werde ich die Bedeutung für das Leben des Organismus, welche der sogenannten fettigen Degeneration beizulegen ist, kurz berühren. In der allgemeinen und landläufigen Auffassung wird dieser Veränderung oft eine verhängnisvolle Bedeutung beigelegt, und zwar nicht ohne Grund; denn dieselbe findet sich ja nicht selten als die anscheinend ernsthafteste Veränderung bei Vergiftungen und Infektionen. Es ist indessen doch fraglich, ob die Fettablagerung an und für sich die Rolle spielt, welche wir derselben zu erteilen gewohnt sind, und ob es die fettige Degeneration an und für sich ist, welche den tötlichen Ausgang bedingt.

Dies scheint kaum der Fall sein zu können. Erstens ist es ja sicher, dass man mit demselben Gift (z. B. Phosphor) mit und ohne fettige Degeneration den Tod hervorrufen kann. Wenn die eingegebene Dosis nämlich so bedeutend ist, dass der Tod äusserst schnell eintritt, entsteht, wie erwähnt, keine fettige Degeneration, und dieselbe lässt sich in sehr schnell tötlich endenden Fällen gewisser Krankheiten, welche sonst die Degeneration verursachen, auch nicht nachweisen. Ferner verursachen mehrere Gifte den Tod mit oder ohne fettige Degeneration je nach der Art der vergifteten Tiere. Meerschweinchen z. B. bekommen keine fettige Degeneration der Leber durch die Vergiftung mit Diphtherietoxin, wie es bei Kaninchen der Fall ist; durch Einimpfung mit dem Mikrob des gelben Fiebers erleiden Meerschweinchen äusserst selten, Kaninchen nur ganz schwache fettige Degeneration, während dieselbe bei Hunden ausserordentlich stark wird, gleich wie bei Menschen, welche am gelben Fieber sterben.

Auch bei der Impfung mit Schlangengift beobachtet man, vorzugsweise bei Hunden, die bedeutendsten Veränderungen.

Es sind bekanntlich zahlreiche und sehr verschiedene Ursachen, welche fettige Degeneration hervorrufen können. Trophische Störungen wie Inanition, Atrophie, Anämie. Stauung, Thrombose, Durchschneiden motorischer Nerven u. s. w. spielen ja eine wichtige Rolle bei der Entwickelung der Degeneration, aber die wesentlichste Ursache derselben sind die Intoxikationen verschiedener Art. Fettige Degeneration dieser Ätiologie beobachten wir bei einer Reihe akuter und chronischer Infektionskrankheiten (Septikämie, Diphtherie, Tuberkulose, Typhus, Pneumonie, Cholera u. s. w.), am stärksten und heftigsten bei dem gelben Fieber und der sogenannten akuten Leberatrophie. Unter den Giftstoffen, welche die Degeneration verursachen, sind zu nennen Skorpion- und Schlangengift, ferner eine Reihe von Pflanzengiften wie Ictrogen, Phallin, Phloridzin, Safrol, Apiol, Thymol, Ätheroleum Pulegii, Ätherol. Rosmarini und Ätherol. Terebinthinae. Unter den Metalloiden finden wir Kohlenoxyd, Jod, Arsenik, Antimon, gelbes Phosphor und die Mineralsäuren, unter den Metallen Chromsäure und unter den organischen Stoffen Alkohol, Jodoform und Chloroform. Von diesen Stoffen muss besonders das gelbe Phosphor genannt werden, dessen Fähigkeit, einen ausserordentlich hohen Grad fettiger Degeneration hervorzurufen, allgemein bekannt ist. Es ist überflüssig das klassische Bild der akuten Phosphorvergiftung zu schildern, es muss aber hervorgehoben werden, dass ein ganz ähnliches Bild bei einer Reihe von Vergiftungen sehr verschiedenen Ursprungs, besonders bei dem gelben Fieber, Skorpion- und Schlangenbissen, bei Vergiftung mit Ictrogen, Phallin, weniger heftig mit Safrol und Oleum Pulegii vorkommt. Die Arsenikvergiftung kann ähnliche Veränderungen verursachen, während solche bei Vergiftung mit Benzol, Chloroform, Diphtheritoxin und nach dem Aufenthalt in überheizten Räumen nicht so ausgeprägt sind, wenn sie auch an denselben Stellen, den parenchymatösen Organen, auftreten.

Es verdient hervorgehoben zu werden, dass diese höchst verschiedenen Vergiftungen alle fettige Degeneration verursachen können, welche, wie man gestehen muss, im grossen und ganzen mit Rücksicht auf Lokalisation und Intensität ausserordentlich gleichartig sind.

Es scheint somit nicht entsprechend anzunehmen, dass diese so sehr verschiedenen Stoffe alle eben durch die fettige Degeneration und durch keine andere Veränderung den Tod verursachen sollten, da wir ja doch wissen, dass diese Stoffe im übrigen von sehr verschiedener Wirkung sind.

Der Gedanke erscheint eher berechtigt, dass es nicht die Fettablagerung an und für sich ist, welche die zu beobachtenden, eingreifenden Funktionsstörungen hervorruft, dass es auch nicht die Fettablagerung ist, welche den Tod verursacht, sondern dass es wahrscheinlich die Gewebsveränderungen anderer Art sind, welche so oft die Fettablagerung begleiten. Die Fettanhäufung ist dann eher nur ein Symptom, das sich uns als ein Zeichen dessen darbietet, dass eine tötliche Einwirkung anderer Art auf den Organismus stattgefunden hat; es ist dieselbe in gewissen Fällen vielleicht das wahrnembarste Resultat einer Intoxikation, das einzigste, das wir beobachten können, während die bedeutsamsten, vielleicht tötlichen Einwirkungen einer Beobachtung mit den Hilfsmitteln, über die wir augenblicklich verfügen, unzugänglich sind.

Erklärung der Tafeln.[1])

Tafel I.

Fig. 1. Mikroskopisches Präparat aus der Niere des S. 9—10 besprochenen phosphorvergifteten Patienten (Osmiumbehandlung).

Fig. 2. Dieselbe Niere nach Entfernung des Fettes.

Fig. 3. Gewundene Harnkanälchen desselben Präparates (Osmiumbehandlung).

Fig. 4. Dieselben Kanälchen nach Entfernung des Fettes.

Fig. 5. Mikroskopisches Präparat einer gesunden Katzenniere (Osmiumbehandlung).

Fig. 6. Dieselbe nach Entfernung des Fettes.

Fig. 7. Gewundene Harnkanälchen desselben Präparates (Osmiumbehandlung).

Fig. 8. Dieselben Kanälchen nach Entfernung des Fettes.

Fig. 9. Durchschnitt eines gewundenen Harnkanälchens eines phosphorvergifteten Huhns (ALTMANN's Methode).

Fig. 10. Durchschnitt eines gewundenen Harnkanälchens eines gesunden Huhns (ALTMANN's Methode).

Tafel II.

Fig. 1. Die Leber (um die Hälfte verkleinert) eines Kaninchens in gewöhnlichem Ernährungszustande, das nach subkutaner Injektion von Diphtherietoxin gestorben ist (S. 31).

Fig. 2. Ein Acinus derselben Leber (Osmiumbehandlung) (S. 31).

Fig. 3. Die Leber (um die Hälfte verkleinert) eines Inanitionskaninchens, das nach subkutaner Injektion von Diphtherietoxin gestorben ist (S. 31).

Fig. 4. Ein Acinus derselben Leber (Osmiumbehandlung) (S. 31).

Fig. 5. Eine Arterie aus der Niere eines phosphorvergifteten Menschen (S. 41).

---

[1]) Die Bilder sind von Herrn Stud. med. IPSEN nach meinen Präparaten gezeichnet. Ich benutze die Gelegenheit, Herrn Stud. med. IPSEN, der auch die entsprechenden Vorlesungszeichnungen grösstenteils ausgeführt hat, meinen besten Dank auszusprechen.

Stockholm 1902. Kungl. Boktryckeriet.

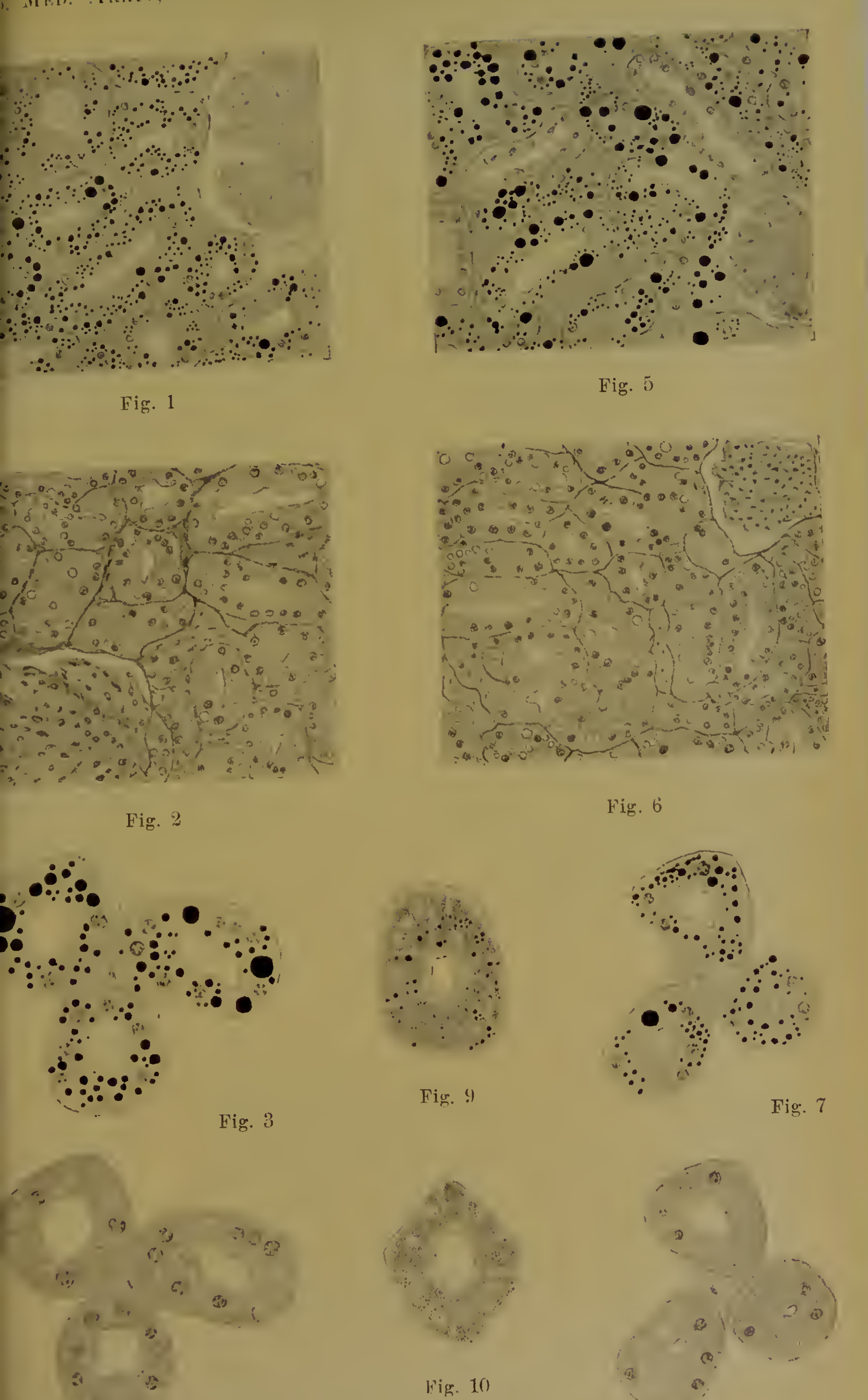


Fig. 1

Fig. 5

Fig. 2

Fig. 6

Fig. 3

Fig. 9

Fig. 7

Fig. 4

Fig. 10

Fig. 8



Fig. 1

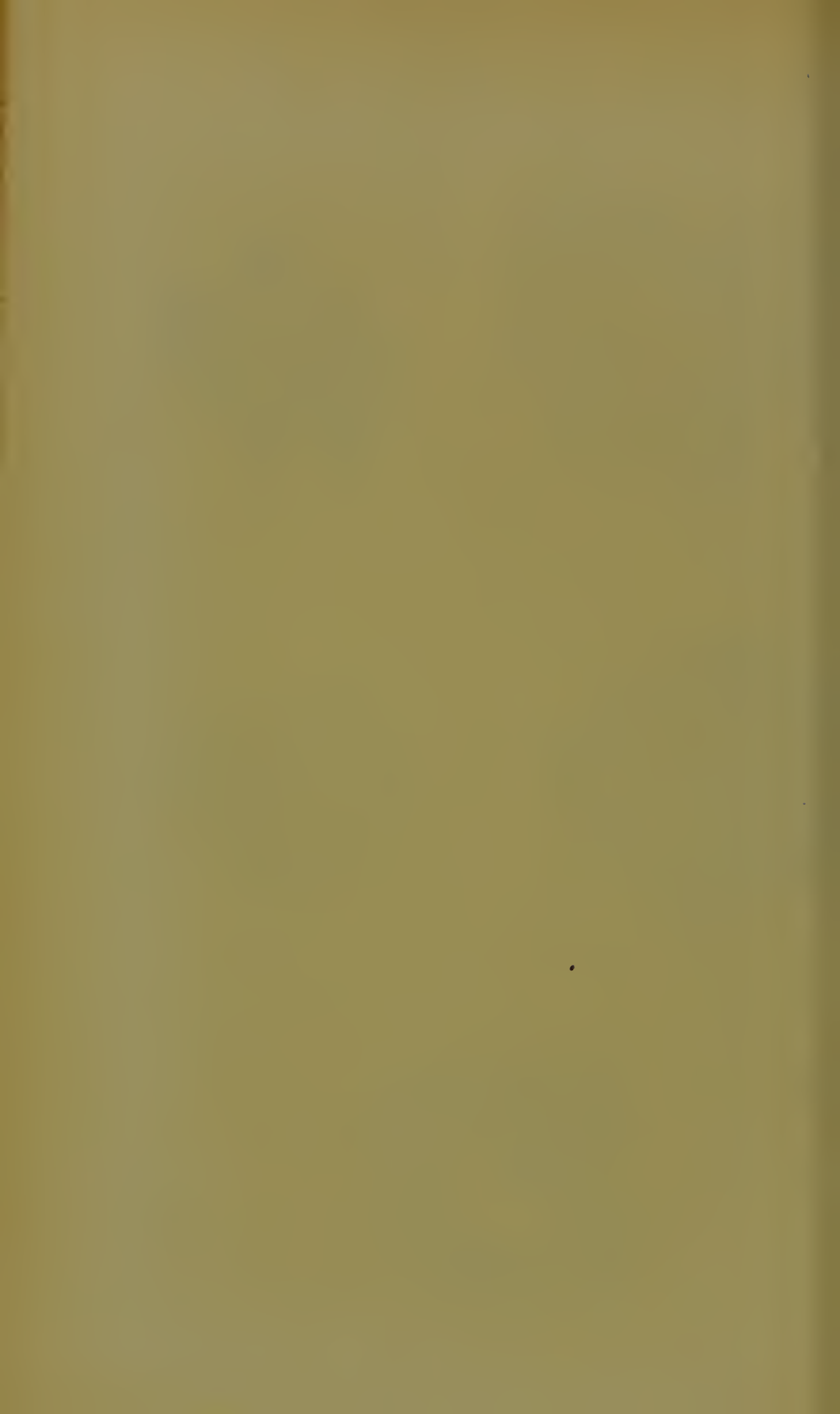
Fig. 3

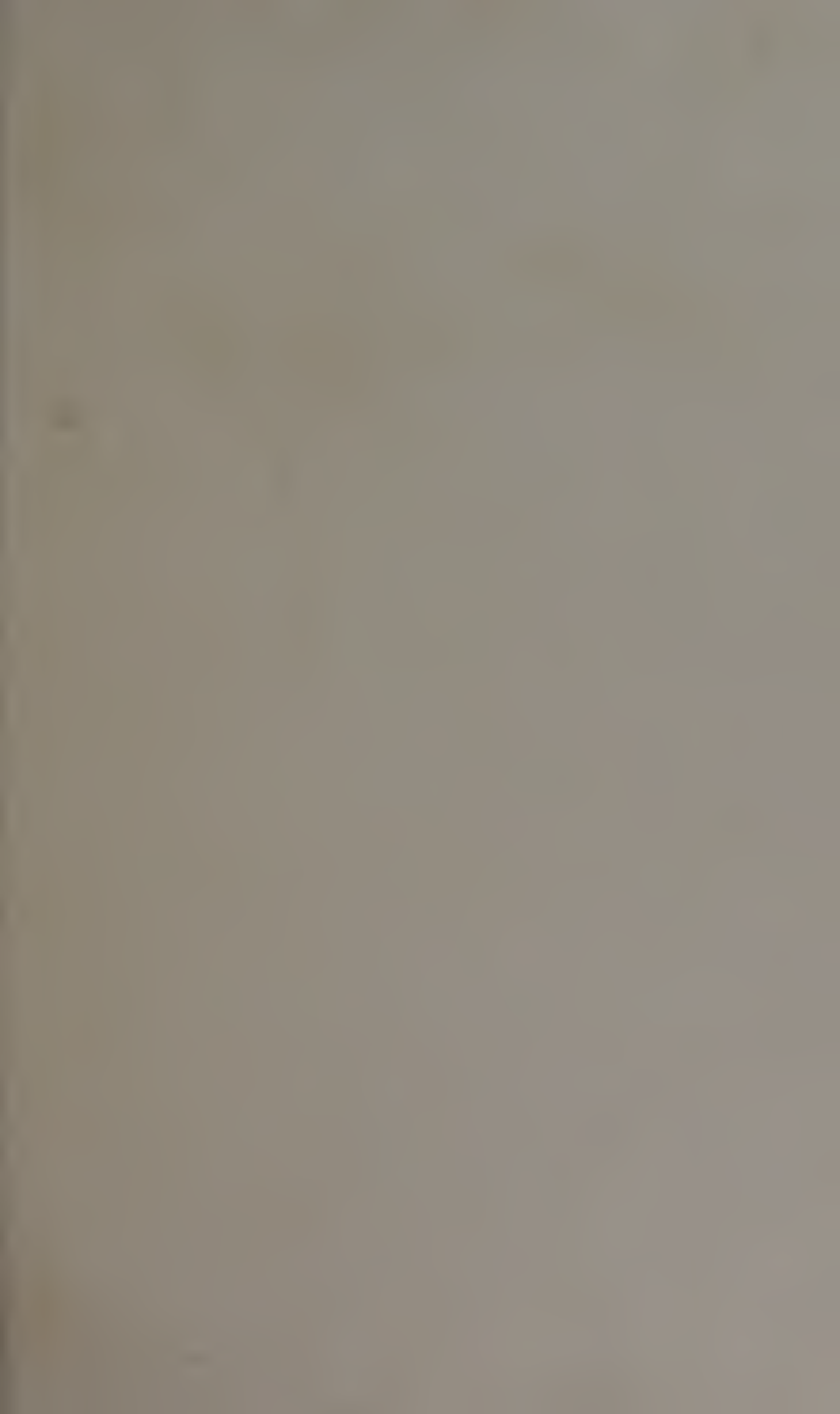
Fig. 2

Fig 4

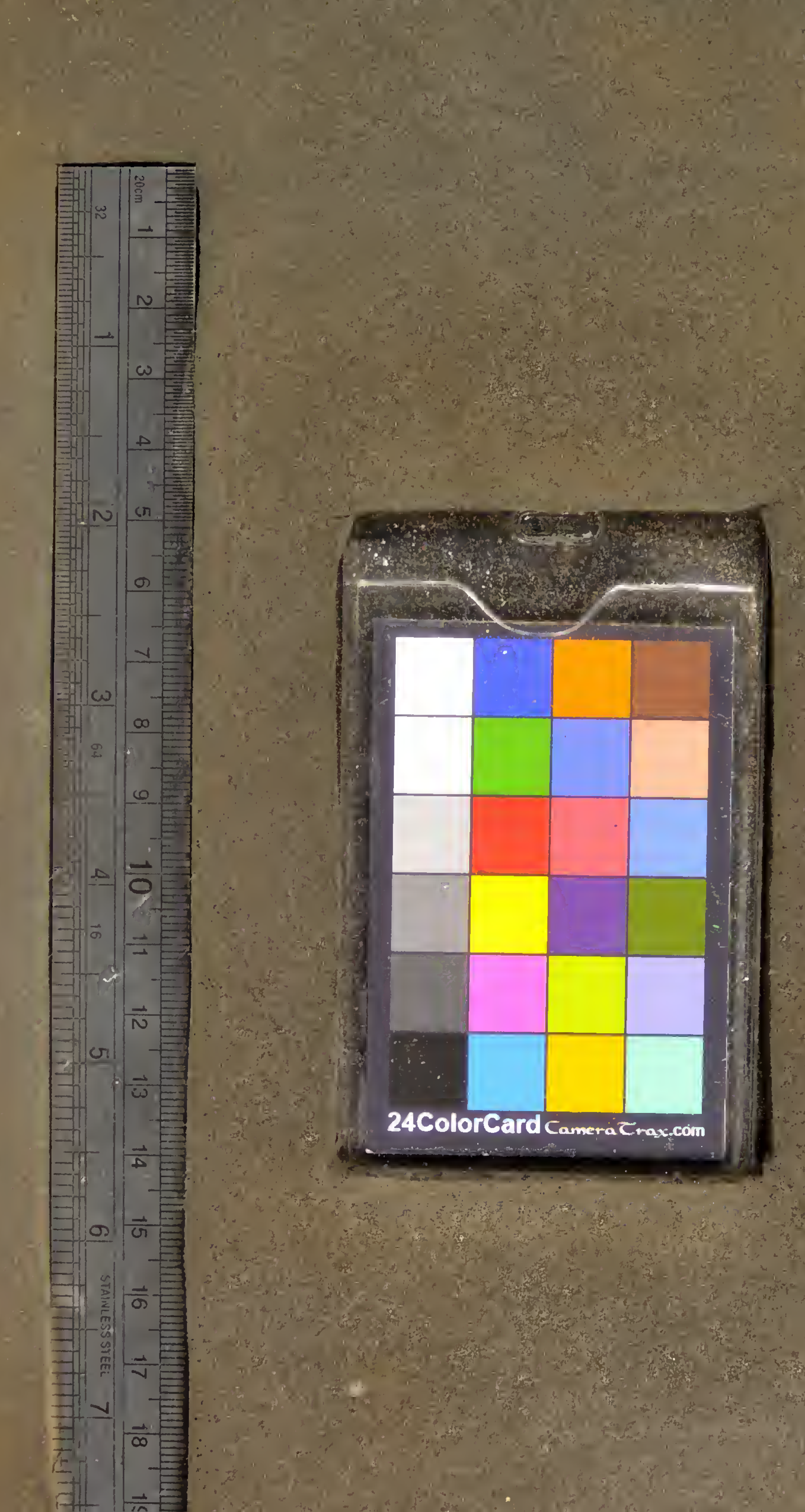


Fig. 5








24ColorCard CameraTrax.com